

Université de Montréal

**Indices électrophysiologiques du neurodéveloppement et l'impact de
la macrocéphalie comme trait isolé durant la première année de vie**

Par

Gabriela López Arango

Département de Neurosciences, Faculté de Médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D)

en Neurosciences, option Neuropsychologie

Décembre, 2021

© López Arango Gabriela, 2021

Université de Montréal

Département de Neurosciences, Faculté de Médecine

Cette thèse intitulée

**Indices électrophysiologiques du neurodéveloppement et l'impact de la
macrocéphalie comme trait isolé durant la première année de vie**

Présentée par

Gabriela López Arango

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Annie Bernier

Président-rapporteur

Sarah Lippé

Directrice de recherche

Armando Bertone

Membre du jury

Esmeralda Matute

Examinatrice externe

Simone Falk

Représentante du Doyen

Résumé

La première année de vie constitue une période critique du neurodéveloppement, car la plasticité cérébrale atteint son maximum. Pour cette raison, l'identification et la caractérisation des indices objectifs sensibles au neurodéveloppement et au développement cognitif du nourrisson durant cette période représentent une démarche indispensable afin de favoriser la détection précoce d'une altération. Dans ce contexte, le but principal de cette thèse était de contribuer, d'une part, à l'évaluation de la suppression neuronale (SN) et de la détection du changement comme indicateurs du développement cognitif du nourrisson durant la première année de vie, et d'autre part, à l'évaluation de l'impact de la macrocéphalie comme trait isolé sur l'activité cérébrale.

Effectivement, la SN et la réponse de détection du changement ont été proposées comme les corrélats électrophysiologiques de l'habituation et de la réponse de nouveauté. Ces réponses reflètent des processus d'apprentissage sensoriel qui constituent la base de fonctions cognitives plus complexes. Toutefois, le lien entre ces réponses et le développement cognitif général du nourrisson durant la première année de vie n'a pas été suffisamment exploré. Afin de combler ce manque, l'objectif du premier article de cette thèse consistait à caractériser la SN et la détection du changement durant la première année de vie. Pour ce faire, nous avons évalué l'effet de l'âge et l'effet des habiletés adaptatives sur la SN et la réponse de détection du changement chez une population neurotypique de nourrissons âgés de 3 à 11 mois. Les habiletés adaptatives constituent une mesure du développement cognitif et comportemental du nourrisson souvent utilisée pour déterminer le niveau de sévérité d'un trouble neurodéveloppemental. Afin de mieux caractériser les réponses d'intérêt, nous avons utilisé la technique des potentiels évoqués et la technique des oscillations cérébrales (puissance spectrale et cohérence de phase). Nos résultats ont montré que la SN et la réponse de détection du changement ont été sensibles à la maturation cérébrale associée à l'âge et aux habiletés adaptatives du nourrisson, révélant différents patrons de réponses en fonction de l'âge et des habiletés adaptatives. De plus, ces patrons ont impliqué non seulement la SN et la détection du changement, mais aussi une augmentation de la réponse associée à la répétition (RE par ses sigles en anglais, repetition enhancement), ce qui est cohérent

avec la littérature qui suggère que la SN et le RE constituent des processus complémentaires impliqués dans l'apprentissage sensoriel. Enfin, nos résultats ont révélé que les oscillations thêta et les oscillations gamma ont été les plus sensibles autant à la maturation cérébrale associée à l'âge qu'au développement cognitif et comportemental du nourrisson.

Dans un deuxième temps, nous avons souhaité évaluer l'impact de la macrocéphalie comme trait isolé sur l'activité cérébrale chez le nourrisson autrement neurotypique. En effet, la présence d'une macrocéphalie durant la première année de vie a été associée aux troubles neurodéveloppementaux; toutefois, la plupart des études ont été effectuées chez les populations pathologiques. En revanche, l'impact de la macrocéphalie comme trait isolé dans la population générale a été très peu exploré. Dans cette étude, nous avons comparé le signal électroencéphalographique (EEG) entre un groupe témoin et un groupe macrocéphalique de nourrissons en bonne santé âgés de 3 à 11 mois. Cette comparaison a été réalisée en deux étapes. Dans la première étape, qui correspond au deuxième article de cette thèse, nous avons comparé la complexité cérébrale à l'état de repos, mesurée à l'aide de l'entropie multiéchelle. Par la suite, dans le troisième article, les réponses de SN et de détection du changement ont été comparées.

Concernant la complexité cérébrale, nos résultats ont mis en évidence une diminution de l'entropie multiéchelle chez le groupe macrocéphalique, et ce, surtout dans les échelles temporelles plus grossières.

En ce qui concerne les réponses de SN et de détection du changement, nos résultats ont révélé différents patrons de réponses entre les groupes. Plus précisément, le groupe macrocéphalique a montré une plus forte réponse au changement dans les oscillations bêta.

Ensemble, nos résultats ont permis de montrer la pertinence des effets de répétition (SN et RE) et de la réponse de détection du changement comme indices non seulement de la maturation cérébrale associée à l'âge, mais surtout des habiletés adaptatives du nourrisson. De plus, cette recherche a démontré un impact significatif de la macrocéphalie sur l'activité cérébrale durant la première année de vie, ce qui souligne l'importance d'approfondir la compréhension de cet effet et de ses conséquences à long terme.

Mots-clés : suppression neuronale, détection du changement, habiletés adaptatives, développement cognitif, macrocéphalie, potentiels évoqués, oscillations cérébrales, complexité cérébrale, entropie multiéchelle, nourrisson.

Abstract

The first year of life is considered a critical period for neurodevelopment given that brain plasticity has shown to be maximal during this period. For this reason, the identification and characterization of objective and sensitive indicators of brain and cognitive development is essential to promote an early detection of brain dysfunction and an effective intervention. In this context, the main goal of this research was on the one hand, the evaluation of the repetition suppression (RS) and change detection responses as indicators of infant's cognitive development during the first year of life and, on the other hand, the evaluation of the impact of macrocephaly as an isolated trait on brain activity.

RS and change detection response have been proposed as the electroencephalographic correlates of habituation and novelty detection. These responses are thought to reflect basic perceptual learning processes that underlie more complex cognitive functions. However, the relationship between these electrophysiological responses and general cognitive development during the first year of life has not been sufficiently explored. To address this issue, the first objective of this dissertation was to characterize RS and change detection responses during the first year of life. With this aim, we evaluate age and adaptive skills effects on RS and change detection responses in neurotypical infants aged between 3 and 11 months. We used Event Related Potentials technique (ERPs) and brain oscillations (spectral power and phase coherence) to better characterized the responses of interest. We use adaptive skills as a measure of infants' cognitive and behavioral development, which is frequently used to determine the severity of neurodevelopmental disorders. Our results revealed that RS and change detection responses were sensitive to brain maturation associated with age and to adaptive skills, showing differential patterns of response as a function of age and infant's adaptive skills. Further, these patterns of response involved not only the RS and change detection responses, but also a repetition enhancement (RE) response. These findings are consistent with previous literature suggesting that RS and RE constitute complementary processes involved in perceptual learning. Finally, our

results revealed that theta and gamma oscillations were more sensitive not only to brain maturation associated with age, but also to infant's cognitive and behavioral development.

Subsequently, we investigated the impact of macrocephaly as an isolated trait on brain activity in otherwise neurotypical infants. Indeed, the presence of a macrocephaly during the first year of life has been associated with neurodevelopmental disorders, however most of the studies have involved pathological populations. By the contrary, the impact of macrocephaly as an isolated trait in general population has been rarely explored. In this study, we compared EEG signal between a control group and a macrocephalic group of healthy infants aged between 3 and 11 months. This comparison was undertaken in two stages. In the first stage, corresponding to the second article of this dissertation, we compared brain complexity, as measured by multiscale entropy, at resting state. Thereafter, in the third article, we compared RS and change detection responses.

With respect to brain complexity, our results showed a decrease in multiscale entropy in the macrocephalic group, particularly in the coarser time scales.

Regarding RS and change detection responses, our results revealed distinct response patterns between groups. To be more precise, the macrocephalic group showed greater change detection response in terms of beta oscillations.

Together, our results emphasize the significance of repetition effects (RS and RE) and change detection response, not only as indicators of brain maturation associated with age, but more importantly as indicators of infant's adaptive skills. Further, this research showed a significant impact of macrocephaly as an isolated trait on brain activity during the first year of life, highlighting the need for further investigation of this effect and its long-term consequences.

Keywords : repetition suppression, change detection, adaptive skills, cognitive development, macrocephaly, event-related potentials, brain oscillations, brain complexity, multiscale entropy, infant.

Resumen

El primer año de vida constituye un periodo crítico para el neurodesarrollo, ya que la plasticidad cerebral alcanza su máximo potencial. Por esta razón, la identificación y la caracterización de índices objetivos sensibles al neurodesarrollo y al desarrollo cognitivo del niño durante este periodo constituye un proceso indispensable para favorecer la detección precoz de una alteración. En este contexto, el objetivo principal de esta tesis ha sido contribuir, por un lado, a la evaluación de la supresión neuronal (SN) y de la respuesta de detección del cambio, como indicadores del desarrollo cognitivo del niño durante el primer año de vida y, por otro lado, a la evaluación del impacto de la macrocefalia como rasgo aislado sobre la actividad cerebral.

En efecto, la SN y la respuesta de detección del cambio han sido propuestos como correlatos electrofisiológicos de la habituación y de la respuesta a la novedad. Dichas respuestas reflejan procesos de aprendizaje sensorial que constituyen la base de funciones cognitivas más complejas. Sin embargo, el vínculo entre estas respuestas y el desarrollo cognitivo general del niño durante el primer año de vida no ha sido suficientemente explorado. Con el fin de subsanar esta falta, el objetivo de primer artículo de esta tesis consistió en caracterizar la SN et la respuesta de detección del cambio durante el primer año de vida. Para ello se evaluó el efecto de la edad y de las habilidades adaptativas sobre la SN et la respuesta de detección del cambio en una población neurológicamente intacta de bebés con edades entre 3 y 11 meses. Las habilidades adaptativas constituyen una medida del desarrollo cognitivo y comportamental del niño con frecuencia utilizada para determinar la severidad de una alteración del neurodesarrollo. Con el objetivo de caracterizar de mejor manera las respuestas de interés, se utilizaron simultáneamente la técnica de potenciales evocados y la técnica de las oscilaciones cerebrales (poder espectral y coherencia de fase). Los resultados mostraron que la SN y la respuesta de detección del cambio fueron sensibles a la maduración cerebral asociada a la edad y a las habilidades adaptativas del bebé, revelando diferentes patrones de respuesta en función de la edad y de las habilidades adaptativas. Además, estos patrones de respuesta involucraron no solamente la SN y la respuesta de detección del cambio, sino también un incremento de respuesta asociado a la repetición (RE

por sus siglas en inglés, repetition enhancement), lo cual es coherente con la literatura que sugiere que la SN et la RE, constituyen procesos complementarios implicados en el aprendizaje sensorial. Finalmente, nuestros resultados revelaron que las oscilaciones theta y gamma fueron las más sensibles tanto a la maduración cerebral asociada a la edad como al desarrollo cognitivo y comportamental de bebé.

En un segundo momento, el estudio se dirigió a evaluar el impacto de la macrocefalia como rasgo aislado sobre la actividad cerebral del niño neurológicamente intacto. En efecto, la presencia de una macrocefalia durante el primer año de vida ha sido asociada a diversas alteraciones del neurodesarrollo, sin embargo, la mayoría de los estudios han sido efectuados en poblaciones con alguna patología. Por el contrario, el impacto de la macrocefalia como rasgo aislado en la población general ha sido muy poco explorado. En este estudio, se comparó la señal electroencefalográfica (EEG) entre un grupo control y un grupo de bebés con macrocefalia, todos ellos sanos y neurológicamente intactos, y con edades entre 3 y 11 meses. Dicha comparación tuvo lugar en dos etapas. En la primera etapa, que comprende el segundo artículo de esta tesis, se comparó la complejidad cerebral al estado de reposo, medida en términos de la entropía multiescala. Seguidamente, en el tercer artículo de esta tesis, se compararon las respuestas de SN y de detección del cambio.

Con respecto a la complejidad cerebral, los resultados ponen en evidencia una disminución de la entropía multiescala en el grupo con macrocephalia, particularmente en las escalas temporales más gruesas.

En lo que se refiere a las respuestas de SN y de detección del cambio, los resultados revelan diferentes patrones de respuesta entre los grupos. Específicamente, el grupo con macrocefalia mostró una mayor respuesta al cambio en las oscilaciones.

En conjunto, nuestros resultados enfatizan la relevancia de los efectos de repetición (SN y RE) y de la respuesta de detección del cambio como índices no sólo de la maduración cerebral asociada con la edad, sino principalmente, de las habilidades adaptativas del bebé. Adicionalmente, esta investigación demuestra el impacto significativo que la macrocefalia tiene sobre la actividad

cerebral durante el primer año de vida, lo que subraya la importancia de profundizar en este efecto y sus posibles consecuencias a largo plazo.

Palabras clave: supresión neuronal, detección del cambio, habilidades adaptativas, desarrollo cognitivo, macrocefalia, potenciales evocados, oscilaciones cerebrales, complejidad cerebral, entropía multiescala, niño.

Table des matières

Résumé	V
Abstract.....	IX
Resumen	XI
Table des matières.....	XV
Liste des tableaux	XXI
Liste des figures	XXV
Liste des sigles et abréviations	XXIX
Liste des sigles et abréviations (anglais)	XXIX
Remerciements.....	XXXIII
Introduction Générale.....	1
Contexte théorique.....	5
Chapitre 1 – La première année comme période critique du neurodéveloppement.....	7
Développement cérébral durant la première année de vie et le rôle de l'expérience	7
Chapitre 2 – L'habituation et la détection de la nouveauté.	11
Définition et paradigme comportemental pour l'étude de l'habituation et de la détection de la nouveauté	11
Principales approches théoriques de l'habituation et la détection de la nouveauté.....	12
Modèle de comparaison de Sokolov	12
Modèle du processus dual	12
Bases neurobiologiques de l'habituation et de la détection de la nouveauté	13
Mécanismes synaptiques	13
Bases neuroanatomiques.....	14

L'habituation et la détection de la nouveauté comme indicateurs du développement cognitif chez le nourrisson	16
La suppression neuronale et la détection du changement comme corrélats de l'habituation et de la détection de la nouveauté.	17
Suppression neuronale.....	17
Définition et mécanismes.....	17
La suppression neuronale et le neurodéveloppement.....	18
L'augmentation de la réponse associée à la répétition (repetition enhancement, RE). ...	19
Détection du changement.....	19
Définition et bases neuroanatomiques.....	19
Détection du changement et le neurodéveloppement	22
Chapitre 3 – Approche électrophysiologique de la suppression neuronale et la détection du changement durant la première année de vie.	23
La technique des potentiels évoqués (Event Related Potentials, ERPs) et le paradigme Oddball pour l'étude de la suppression neuronale et la détection du changement.	24
Les oscillations comme outil pour l'étude de la suppression neuronale et de la détection du changement.....	27
Les oscillations et la suppression neuronale.....	28
Les oscillations et la détection du changement.....	29
La théorie du codage prédictive.....	30
Chapitre 4 – La macrocéphalie	33
Définition et étiologie de la macrocéphalie.....	33
La macrocéphalie et les troubles neurodéveloppementaux	35
La macrocéphalie comme trait isolé	36
Chapitre 5 – Le cerveau comme un réseau complexe.....	37

Complexité du cerveau et complexité du signal EEG.....	37
L'entropie comme mesure de la complexité du cerveau.	38
La complexité du signal EEG et le neurodéveloppement.	41
Chapitre 6 – Justification, objectifs e hypothèses.....	43
Justification	43
Objectifs expérimentaux e hypothèses.....	44
Caractérisation de la suppression neuronale et la détection du changement durant la première année de vie.	44
Article I. Infant repetition effects and change detection: Are they related to adaptive skills?	44
Évaluation de l'impact de la macrocéphalie sur l'entropie multiéchelle comme mesure de la complexité cérébrale.....	45
Article II. Impact of macrocephaly, as an isolated trait, on EEG signal complexity as measured by Multiscale Entropy during the first year of life	45
Évaluation de l'impact de la macrocéphalie sur la suppression neuronale et la détection du changement.....	46
Article III. Does brain overgrowth affect sensorial learning processing during the first year of life?.....	46
Chapitre 7 – Article I. Infant repetition effects and change detection: Are they related to adaptive skills?	47
Abstract	48
Introduction.....	49
Material and Methods.....	54
Results	62
Discussion	74

Conclusion	82
References.....	83
Chapitre 8 – Article II. Impact of macrocephaly, as an isolated trait, on EEG signal complexity as measured by Multiscale Entropy during the first year of life.	95
Abstract	96
Introduction.....	97
Material and methods.....	98
Results	103
Discussion	110
Conclusion	111
References.....	113
Chapitre 9 – Article III. Does brain overgrowth affect sensorial learning processing during the first year of life?	117
Abstract	118
Introduction.....	119
Material and Method	123
Results	132
Discussion	138
Conclusion	142
References.....	143
Chapitre 10 – Discussion Générale	151
Synthèse de résultats et principales contributions.....	151
Caractérisation de la SN et de la détection du changement durant la première année de vie.	153
Effet de l'âge.....	153

Effet des habiletés adaptatives	156
Évaluation de l'effet de la macrocéphalie comme trait isolé sur le signal cérébral	158
Effet de la macrocéphalie sur l'entropie multiéchelle comme mesure de la complexité cérébrale.	158
Effet de la macrocéphalie sur la SN et la détection du changement	159
Synthèse de l'effet de la macrocéphalie sur le signal EEG.....	161
Limites	161
Perspectives	162
Conclusion	162
Références bibliographiques (Chapitres 1-5 et Chapitre 10).....	165
Annexes.....	181
Supplementary Material. Article I.	181
Supplementary Material. Article II	203
Supplementary Material. Article III.	207

Liste des tableaux

Chapitre 7

Table 1. Fixed and random intercept and slope effects by peak-to-peak measure.....	63
Table 2. Interaction coefficients by peak-to-peak measure (amplitude, μV).....	64
Table 3. Age and adaptive functioning domains (conceptual, practical, social) as predictors of repetition effect by peak-to-peak measure (amplitude, μV).....	65
Table 4. Interaction coefficients by component (latency, ms).	67
Table 5. Best model fit statistics by TFW (spectral power, dB).	69
Table 6. Intercept and slope main effects by TFW (spectral power, dB).	69
Table 7. Age and adaptive skills as predictors of repetition effect by TFW (spectral power, dB).	70
Table 8. Fixed and random intercept and slope main effects by TFW (PLV).....	73

Chapitre 8

Table 1. Characteristics of control and macrocephalic infants.....	104
Table 2. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for complexity index values by group and region of interest (ROI).....	105
Table 3. Results of hierarchical regression analyses for Complexity Index by ROI.	106
Table 4. Descriptive statistics (mean and standard deviation) of complexity index by scale factor (SF) component, region of interest (ROI) and group.	107
Table 5. Results of hierarchical regression analyses for Scale Factor (SF) Levels by ROI.	107

Chapitre 9

Table 1. Characteristics of control and macrocephalic infants.....	132
---	-----

Annexes

Supplementary material. Article I.

Supplementary Table S1. Age distribution by sex.....	182
Supplementary Table S2. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for adaptive skills by domain and sex. Four missing values were registered.	183
Supplementary Table S3. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for amplitude (μV) by peak-to-peak measure per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.	184
Supplementary Table S4. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for latency (ms) by component per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.	185
Supplementary Table S5. Best model fit statistics for amplitude (μV) by peak-to-peak measure. Linear Mixed Model (LMM) (4 Presentations x 4 ROIs). Age and GAC score as predictors.	186
Supplementary Table S6. Best model fit statistics for latency(ms) by component. LMM (4 Presentations x 4 ROIs). Age and GAC score as predictors.	187
Supplementary Table S7. Fixed and random intercept and slope effects for latency (ms) by component.	188
Supplementary Table S8. Best model fit statistics for PLV by TFW. LMM (4 Presentations x 4 ROIs). Age and GAC score as predictors.	189
Supplementary Table S9. Correlations between number of artefact-free trials and adaptive skills scores.....	190
Supplementary Table S10. Beta coefficients and p values for number of artifact-free trials added as predictor in the regression models for repetition effects and change detection response. ...	191

Supplementary material. Article II

Supplementary Table S1. Age distribution by group.	205
--	-----

Supplementary material. Article III

Supplementary Table S1. Age distribution by group.	208
--	-----

Supplementary Table S2. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for spectral power (db) by group, TFW and ROI per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.209

Supplementary Table S3. Best model fit statistics by time-frequency window.210

Supplementary Table S4. Estimates of fixed effects by time-frequency window (TFW).....211

Supplementary Table S5. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for ITC by group, TFW and ROI per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.212

Supplementary Table S6. Best model fit statistics by TFW (ITC).213

Supplementary Table S7. Estimates of fixed effects by TFW (ITC).214

Supplementary Table S8. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for amplitude (μV) by group, peak-to-peak measure and ROI per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.215

Supplementary Table S9. Best model fit statistics by peak-to-peak measure (μV).....216

Supplementary Table S10. Estimates of fixed effects by peak-to-peak measure (μV).....217

Supplementary Table S11. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for latency (ms) by group, component and ROI per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.....218

Supplementary Table S12. Best model fit statistics by component (latency, ms).....219

Supplementary Table S13. Estimates of fixed effects by component (latency, ms).....220

Liste des figures

Chapitre 5

Figure 1. – Schéma tiré, avec l'accord de l'éditeur, de l'article publié dans Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 71: 021906. Madalena Costa, Ary L Goldberger, C-K Peng, illustrant la procédure de grainage grossier.40

Figure 2. – Schéma tiré, avec l'accord de l'éditeur, de l'article publié dans Neuroimage. Grundy JG, Anderson JAE, Bialystok E. illustrant le calcul de l'entropie multiéchelle.....41

Chapitre 7

Figure 1. – Experimental paradigm.55

Figure 2. – Grand mean of phase locking values (PLVs) per presentation of the standard sequence in the central region.....60

Figure 3. – Scatter plot demonstrating the relationship between conceptual composite score and change detection response for N250/P350 peak-to-peak amplitude (μV) in the left frontal region. 66

Figure 4. – Scatter plot demonstrating the relationship between conceptual composite score and repetition response (second presentation latency – first presentation latency) for P350 latency in the left frontal region.68

Figure 5. – Scatter plot demonstrating the relationship between Social composite score and repetition effect response (repetition enhancement) for 80-90 Hz (100-200ms) TFW in frontocentral region.71

Figure 6. – Scatter plot demonstrating the relationship between age and change detection for 3-5 Hz (200-500ms).....72

Figure 7. – Scatter plot demonstrating the relationship between age and change detection response for 80-90 Hz (100-200ms) TFW in frontocentral region.....74

Chapitre 8

Figure 1. – Frontocentral region. Scatter plot illustrating group and age effects on complexity index.	105
Figure 2. – Multiscale entropy (MSE) curve of two regions with group as a significant predictor.	109

Chapitre 9

Figure 1. – Schematic description of the experimental electrophysiological task.	126
Figure 2. – Central region: Inter-trial phase coherence across the standard sequence /a/a/a/i/ by group.	129
Figure 3. – Right frontal region. 10-20Hz time-frequency window (TFW).	134
Figure 4. – 10-20Hz time-frequency window (TFW). Spectral power.	136
Figure 5. – 10-20Hz time-frequency window (TFW).	137
Figure 6. – 10-20Hz time-frequency window (TFW).	138

Annexes

Supplementary material. Article I.

Supplementary Figure S1. Regions of interest on the Geodesics 128 electrode net: Left frontal, right frontal, fronto-central and central.	192
Supplementary Figure S2. Frontocentral region.	193
Supplementary Figure S3. Left frontal region. Grand mean of phase locking values (PLVs) per presentation of the standard sequence in the left frontal region.	194
Supplementary Figure S4. Right frontal region.	195
Supplementary Figure S5. Left frontal region.	196

Supplementary Figure S6. Grand mean ERPs waveforms per stimulus presentation of the standard sequence in the frontocentral region at 4, 6 and 8 months.....	197
Supplementary Figure S7. Grand Average ERPs waveforms in the frontocentral region.	198
Supplementary Figure S8. Topographic maps by component (rows) for each stimulus of the standard sequence (columns).	199
Supplementary Eq. S1. Complex Morlet’s wavelet transform performed to obtain time-frequency power of the signal.....	200
Supplementary Eq. S2. Morlet’s wavelet expression.....	201

Supplementary material. Article II.

Supplementary Figure S1. Regions of interest (ROIs) on the Geodesics 128 electrode net: Central, frontocentral, left frontal and right frontal, left temporal, right temporal, parietal and occipital.	204
--	-----

Supplementary material. Article III.

Supplementary Figure S1. Regions of interest (ROIs) on the Geodesics 128 electrode net: Central, frontocentral, left frontal and right frontal.	207
Supplementary Figure S2. Frontocentral region: Average inter-trial phase coherence across the standard sequence /a/a/a/i/ by group.	221
Supplementary Figure S3. Left frontal region: Average inter-trial phase coherence across the standard sequence /a/a/a/i/ by group.	222
Supplementary Figure S4. Right frontal region: Average inter-trial phase coherence across the standard sequence /a/a/a/i/ by group.	223
Supplementary Figure S5. Frontocentral region: changes in spectral power across the standard sequence by group.	224
Supplementary Figure S6. Normocephalic group.	225
Supplementary Figure S7. Macrocephalic group.	226

Supplementary Figure S8. Grand Average ERPs waveforms in the frontocentral region by group for the first, second and third /a/ presentation.....227

Supplementary Figure S9. Average of the three /a/ presentations (standard) vs local deviant /i/.228

Supplementary Equation S1. Specific wavelet convolution expression.228

Supplementary Equation S2. Morlet’s wavelet transformation.....228

Liste des sigles et abréviations

RMf : Résonance Magnétique fonctionnelle

SN : Suppression Neuronale

EEG : Électroencéphalographie

MEG : magnétoencéphalographie

Liste des sigles et abréviations (anglais)

ABAS-II : Adaptive Behavior Assessment System-Second Edition

ApEn: Approximate Entropie

CAEPs: Cortical auditory evoked potentials

EEG: Electroencephalography

ERPs: Event Related Potentials

ERSP: Event Related Spectral Perturbation

GAC: General Adaptive Score

HC: Head Circumference

ITPLV: Intertrial Phase Locking Value

LMM: Linear mixed model

MMN: Mismatch negativity

MMR: Mismatch Response

MSE : Multiscale Entropy

NIRS: Near Infrared Spectroscopy

PI3K: phosphatidylinositol 3-Kinase

PIP3: phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate

ROI: Region of interest

RS: Repetition suppression

RE: Repetition enhancement

SampEn: Sample Entropie

TFW: Time-frequency window

WHO: World Health Organization

Aux enfants touchés par un trouble neurodéveloppemental et leurs familles

« Tout est possible à qui rêve, ose, travaille et n'abandonne jamais »

Xavier Dolan

Remerciements

Je voudrais exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont permis la réalisation de cette thèse.

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de recherche, Dre Sarah Lippé, de m'avoir fait confiance et m'avoir donné l'opportunité de faire partie de son laboratoire. Je me sens honorée et j'éprouve une immense gratitude envers vous.

Je tiens également à remercier les membres de mon comité de parrainage, Dre Elsa Rossignol et Dr Roger Godbout, de m'avoir guidée tout au long de mon doctorat, ainsi que pour leur disponibilité et leurs conseils pertinents.

Je souhaite aussi remercier Dre Amélie Damphousse pour sa précieuse collaboration dans le recrutement et l'obtention de données pour ce projet. Je remercie également Dr Ramy El-Jalbout pour son aide et sa disponibilité.

Mes remerciements vont en outre à tous mes collègues, membres et ex-membres, du laboratoire NED, tout particulièrement à Inga et à Florence pour leur investissement dans le projet IRSC comme on l'appelle; sans vous, ce projet n'aurait pu voir la lumière. Merci aussi à Pauline pour son soutien et ses encouragements.

Je tiens aussi à remercier Caroline Dupont pour son aide lors de l'implémentation du projet et à toutes les stagiaires qui nous ont aidées dans l'acquisition de données.

J'adresse aussi toute ma gratitude aux familles participantes sans qui cette thèse n'aurait pas pu se faire, merci pour votre disponibilité et votre persistance.

Je souhaite aussi remercier mes anciens superviseurs qui m'ont guidée tout au long de mon parcours universitaire. Merci, Dre Feggy Ostrosky, pour ton énergie et ton enthousiasme pour la neuropsychologie, c'est grâce à toi que j'ai connu ce domaine si passionnant. Merci à Dr Martial Van der Linden de m'avoir fait confiance et m'avoir permis de joindre son laboratoire. Merci Dr Roberto Caldara pour ton soutien et pour m'avoir introduit à l'étude des potentiels évoqués.

J'adresse mes remerciements les plus profonds à mes amis d'ici et d'ailleurs pour les moments de partage qui m'ont permis de déconnecter de temps en temps. Merci à mes amis de CL pour votre compagnie et d'enrichir ma vie. Un merci très particulier à mes amies de longue date, Anayansi, Maru et Ana Karina. Merci pour votre soutien inconditionnel et votre optimisme. Malgré la distance, nos rencontres virtuelles (je dirais des séances de risothérapie!) m'ont apporté un réconfort inestimable, surtout durant ces derniers temps de pandémie et d'incertitude. Merci infiniment. Merci Maru pour ta compagnie et les séances de yoga!

Enfin, je tiens à exprimer mon immense gratitude à toute ma famille pour leur présence, mais principalement à mon père pour son soutien, son encouragement continu et pour me pousser à aller toujours plus loin.

Introduction Générale

La disponibilité d'indices objectifs pour la caractérisation, l'évaluation et le suivi du neurodéveloppement durant la première année de vie est indispensable. Pourtant, celle-ci s'avère encore limitée de nos jours. Ces indices permettraient la détection précoce des troubles neurodéveloppementaux durant une période qui se caractérise par une plasticité cérébrale maximale, en favorisant le succès d'une intervention et en diminuant les effets délétères sur la qualité de vie. De même, ces indices peuvent apporter des informations précieuses sur l'évolution d'une maladie ou l'efficacité d'un traitement. Dans l'esprit d'identifier de tels indices, la recherche développementale s'est penchée sur l'identification des éléments permettant d'une part la caractérisation d'une continuité sur le plan du développement cognitif et d'autre part, la prédiction des altérations. Comme résultat de ces recherches, l'habituation et la réponse à la nouveauté ont été identifiées comme des processus clés pour la compréhension des habiletés perceptuelles et cognitives du nourrisson (Bornstein et Sigman, 1986; Fagan, 1973). De cette façon, différents paradigmes comportementaux ont été mis au point afin de raffiner l'évaluation de ces processus et de vérifier leur validité comme possibles indicateurs du développement cognitif postérieur de l'enfant (Fagan, 1973; Fantz, 1956; Fantz, 1964). Ces efforts ont réussi à montrer une corrélation modérée entre les mesures comportementales de l'habituation et de la réponse à la nouveauté avec des mesures du développement cognitif telles que le quotient intellectuel (Bornstein et Benasich, 1986; Bornstein et Sigman, 1986; Thompson, Fagan et Fulker, 1991). Toutefois, le développement des techniques d'imagerie cérébrale comme l'électroencéphalogramme (EEG) a permis d'identifier les corrélats électrophysiologiques de l'habituation et de la réponse à la nouveauté. En effet, ces corrélats ont été proposés comme la suppression neuronale (SN) et la détection du changement souvent associée à la composante Mismatch Response (MMR), respectivement (Näätänen, Paavilainen, Tiitinen, Jiang et Alho, 1993; Nordt, Hoehl et Weigelt, 2016; Turk-Browne, Scholl et Chun, 2008). De plus, dans le cadre de la récente théorie du codage prédictif, ces réponses ont été soulignées comme les mécanismes sous-jacents à la capacité prédictive du cerveau qui est à la base de nombreux apprentissages (Garrido, Kilner, Kiebel, et al., 2009; Garrido, Kilner, Stephan et Friston, 2009). Il devient donc

pertinent d'évaluer le lien entre ces corrélats et le développement cognitif de l'enfant, tout particulièrement durant la première année de vie. À nos connaissances, cette étude constitue le premier effort à évaluer ce lien, ce qui s'avère indispensable pour vérifier la valeur de ces réponses comme indicateurs potentiels du neurodéveloppement. Dans le cadre de notre étude, le développement cognitif est évalué par l'entremise des habiletés adaptatives du nourrisson, une mesure cognitive et comportementale du développement souvent utilisée pour déterminer le degré d'affectation d'un trouble neurodéveloppemental.

Ainsi, dans un premier temps, l'objectif de cette recherche consiste à caractériser les réponses de SN et de détection du changement durant la première année de vie afin de déterminer leur valeur comme indices électrophysiologiques du neurodéveloppement et du développement cognitif durant cette période. À cette fin, nous évaluons d'une part l'effet de la maturation cérébrale associée à l'âge sur ces réponses et, d'autre part, le lien entre ces réponses et le développement cognitif mesuré à l'aide des habiletés adaptatives.

Dans un deuxième temps, nous nous affairons à évaluer l'impact de la macrocéphalie sur la SN et la détection du changement. Effectivement, bien que certaines études proposent que la macrocéphalie puisse être associée à différents troubles neurodéveloppementaux, les résultats ne sont pas concluants. En outre, de nos jours, aucune étude n'a pas encore exploré l'effet de la macrocéphalie, en tant que trait isolé, sur l'activité cérébrale du nourrisson autrement neurotypique. Afin d'examiner cet effet, nous commençons par évaluer l'activité cérébrale à l'état de repos d'une population macrocéphalique, en faisant appel aux méthodes d'analyse non linéaires du signal EEG. En effet, ces méthodes ont été récemment proposées comme appropriées pour l'étude du cerveau comme un système complexe et dynamique. Particulièrement, nous nous intéressons à l'entropie multiéchelle comme mesure de la complexité cérébrale puisque cette mesure a montré sa sensibilité au neurodéveloppement et ses altérations.

Finalement, dans un troisième temps, nous évaluons l'effet de la macrocéphalie sur l'apprentissage perceptuel par l'entremise de la SN et de la détection du changement.

Cette introduction commence par une brève caractérisation de la première année de vie comme une période critique du neurodéveloppement. Nous continuons avec un aperçu de l'approche

comportementale qui soutient l'étude de l'habituation et de la réponse à la nouveauté comme indicateurs du développement cognitif, pour ensuite aborder l'approche électrophysiologique de ces réponses. Par la suite, nous faisons état de la recherche sur la macrocéphalie et le lien entre ce trait et les troubles neurodéveloppementaux. Finalement, dans la dernière partie de cette introduction, nous aborderons l'entropie comme mesure de la complexité cérébrale et sa pertinence dans la recherche développementale.

Contexte théorique

Chapitre 1 – La première année comme période critique du neurodéveloppement.

Développement cérébral durant la première année de vie et le rôle de l'expérience

Les études démontrent que le cerveau double sa taille durant la première année de vie, tandis qu'au cours de la deuxième année une augmentation de seulement 15 % est observée (Knickmeyer et al., 2008). Cette augmentation significative de la taille du cerveau est principalement expliquée par une augmentation de matière grise dans les hémisphères cérébraux et le cervelet (Knickmeyer et al., 2008). Effectivement, la première année de vie se caractérise par un intense processus de neurogenèse et synaptogenèse, qui sera suivi par un élagage neuronal (Lemaître et al., 2021). À cet égard, les études sur le métabolisme du glucose ont dévoilé certains patrons dans l'évolution de la densité synaptique durant cette période. Par exemple, chez le nouveau-né, les régions qui présentent un métabolisme plus élevé sont le cortex sensoriel primaire, le cortex moteur, le cortex cingulaire, le thalamus, le tronc cérébral, le vermis du cervelet et l'hippocampe. Entre le deuxième et le troisième mois de vie, une augmentation du métabolisme de glucose est observée dans les cortex visuel, temporal et pariétal primaires, les ganglions de la base et les hémisphères du cervelet. Par la suite, entre les 6 et 12 mois, le métabolisme du glucose augmente dans les régions du cortex d'association et le cortex frontal (Chugani, 1998; Lemaître et al., 2021). Ainsi, les résultats de ces études documentent le gradient postérieur-antérieur suivi par la croissance de matière grise durant la première année de vie (Gilmore et al., 2007).

Ces observations sont complétées par les études en imagerie fonctionnelle et connectivité fonctionnelle. Par exemple, à l'aide de l'étude du flux sanguin cérébral à l'état de repos, une augmentation significative du flux sanguin global a été démontrée entre les 3 et les 12 mois de vie, et cette augmentation s'avère encore plus significative dans l'hémisphère droit que dans l'hémisphère gauche. De même, deux trajectoires ont été observées. D'une part, un premier

groupe de régions, incluant le cortex visuel primaire, le cortex auditif primaire, le cortex sensorimoteur et le cortex insulaire, a présenté une légère augmentation du flux sanguin cérébral entre les 3 et 12 mois. D'autre part, un deuxième groupe composé du cortex temporal supérieur et du cortex préfrontal a montré une forte augmentation du flux cérébral associée à l'âge durant la même période (Lemaître et al., 2021).

En ce qui concerne la connectivité fonctionnelle, les études rapportent une augmentation linéaire de la dynamique de connectivité fonctionnelle globale du cerveau durant les deux premières années de vie. Pour ce qui est de systèmes, tandis qu'une augmentation de la connectivité fonctionnelle (intra et inter réseaux) a été observée dans les systèmes fonctionnels de haut niveau, la tendance opposée a été observée dans les systèmes primaires. Finalement, au niveau régional, une augmentation de la dynamique de connectivité fonctionnelle a été observée dans différentes régions du lobe frontal ; toutefois, la trajectoire développementale varie entre ces régions (Wen et al., 2020).

De même, en matière de réseaux fonctionnels, une séquence de maturation a été aussi décrite durant la première année de vie. Effectivement, le processus de maturation commence avec les réseaux sensori-moteur, auditif et visuel, suivi de la maturation du réseau du mode par défaut et du réseau attentionnel et finalement le réseau du contrôle exécutif (Gao et al., 2015). Ces découvertes coïncident avec les données structurelles qui montrent une séquence postérieure-antérieure, inférieure-supérieure, médiale-latérale du neurodéveloppement (Gao et al., 2015; Wen et al., 2019).

Finalement, il est important de mentionner que ces processus maturatifs sont fortement modulés par l'expérience (Tierney et Nelson, 2009). Par exemple, dans le domaine du langage, les nourrissons sont capables de discriminer pratiquement tous les différents sons du langage avant les six mois ; toutefois, entre 6 et 12 mois, un rétrécissement de la perception auditive a lieu, de telle sorte que les nourrissons montrent une spécialisation dans le traitement de sons appartenant à leur langue maternelle (Rivera-Gaxiola, Silva-Pereyra et Kuhl, 2005). Un processus similaire est observé sur le plan de la perception des visages, car les nourrissons deviennent plus spécialisés dans le traitement de traits faciaux familiers (Pascalis, de Haan et Nelson, 2002). Ces

données constituent une évidence de la capacité de plasticité cérébrale qui caractérise la première année de vie.

En résumé, les processus maturatifs observés durant la première année de vie et le rôle de l'expérience sur ces processus soulignent l'importance de cette période comme une période critique pour la configuration de la base neuronale du fonctionnement cognitif et comportemental de l'enfant. Pour cette raison, la recherche développementale s'est penchée sur l'identification des indicateurs sensibles au fonctionnement sensoriel et cognitif qui caractérisent cette période. Ces efforts ont abouti dans l'identification de l'habituation et de la réponse à la nouveauté comme processus clé pour l'étude du développement cognitif du nourrisson. Dans le chapitre suivant, nous allons approfondir ces réponses comportementales et leur pertinence.

Chapitre 2 – L’habituation et la détection de la nouveauté.

L’habituation et la détection de la nouveauté ont été très tôt identifiées comme des réponses fondamentales pour la compréhension du développement cognitif de l’enfant. Pour leur étude, diverses mesures comportementales telles que le temps de regard (Bornstein et Sigman, 1986), le rythme de succion (Mehler et al., 1988) ou de battement du cœur (Casey et Richards, 1991) en réponse à différents types de stimuli ont été utilisées. À partir de ces mesures, il a été possible d’explorer les capacités perceptuelles et cognitives du bébé avant l’acquisition du langage. Dans les prochaines sections, nous aborderons les caractéristiques, les principales théories, les bases neurobiologiques ainsi que les évidences de leur lien avec le développement cognitif de l’enfant durant la première année de vie.

Définition et paradigme comportemental pour l’étude de l’habituation et de la détection de la nouveauté

La diminution progressive de la réponse à un stimulus correspond à l’habituation. Ce processus constitue la forme la plus simple d’apprentissage (Roulin, 1998), car il implique non seulement que l’individu a appris à ignorer ce qui n’est plus pertinent, mais aussi qu’il a formé une trace de mémoire et qu’il est capable de la comparer avec la nouvelle stimulation (Fantz, 1964; Kavsek, 2013).

Chez les nourrissons, un paradigme visuel de comparaison (Visual Paired Comparison) proposé par Fantz (Fantz, 1956; Fantz, 1964) et adapté par Fagan (Fagan, 1973) a été le plus souvent utilisé pour explorer autant l’habituation que la préférence pour la nouveauté. Ce paradigme comporte deux phases : la phase d’habituation et la phase d’évaluation. La phase d’habituation comprend la présentation répétée d’une paire du même stimulus (par exemple un visage), ainsi que l’enregistrement du temps de regard associé à chaque présentation. Il est considéré que l’habituation a lieu quand il y a une diminution du temps de regard à un niveau absolu ou relatif (Colombo et Mitchell, 2009). Par la suite, dans la phase d’évaluation, une autre paire de stimuli constituée du stimulus auquel le nourrisson est déjà habitué et d’un nouveau stimulus est

présentée. Cette phase permet d'évaluer la préférence pour la nouveauté qui se traduit par des temps de regard plus long vers le nouveau stimulus (Bornstein et Sigman, 1986; Bortfeld, Shaw et Depowski, 2013; Kavsek, 2013; Reynolds et Romano, 2016). La préférence pour la nouveauté implique que le nourrisson possède une représentation mentale du stimulus habitué et qu'il est capable de le distinguer du nouveau stimulus. Ce processus implique donc une mémoire de reconnaissance et une capacité de discrimination (Kavsek, 2013; Turk-Browne et al., 2008).

Afin de mieux comprendre les processus sous-jacents à ces réponses, plusieurs modèles ont été proposés. Pour notre part, nous allons aborder les deux principaux.

Principales approches théoriques de l'habituation et la détection de la nouveauté

Modèle de comparaison de Sokolov

D'après ce modèle, la présentation répétée d'un stimulus permet au nourrisson la formation d'une représentation mentale et d'une trace mnésique. Une fois que cette trace mnésique est complète, une diminution de la réponse, c'est-à-dire, l'habituation, est observée. Ainsi, lors de la présentation d'un nouveau stimulus, une comparaison entre la nouvelle information et la trace de mémoire existante est établie, de telle façon que plus la différence entre les stimuli est grande, plus la réponse à la nouveauté est forte (Kavsek, 2013; Thompson, 2009). Cependant, si le nourrisson présente une préférence pour la familiarité (le premier stimulus présenté), on pourrait inférer que la trace mnésique n'a pas été encore complétée. En ce qui concerne la base neuroanatomique, dans ce modèle la réponse ou le réflexe d'orientation serait facilité par le système réticulaire ascendant, tandis que la diminution de la réponse serait le résultat d'une inhibition procédant du système réticulaire descendant (Thompson, 2009).

Modèle du processus dual

L'idée centrale du modèle proposé par Groves et Thompson (Groves et Thompson, 1970) est l'existence de deux processus indépendants, mais qui interagissent étroitement, dont l'un soutient l'habituation ou la diminution de la réponse et l'autre facilite la sensibilisation ou l'augmentation de la réponse (Thompson, 2009). Ainsi, la sensibilisation va être déterminée par

la saillance d'un stimulus, ce qui va également affecter l'habituation. En effet, un bébé aura besoin de plus de temps pour s'habituer à un stimulus plus attirant, soit par sa complexité, son intensité ou par d'autres caractéristiques, qu'à un stimulus moins saillant. En outre, la saillance d'un stimulus peut aussi interagir avec l'âge du nourrisson, car les intérêts peuvent varier en fonction du neurodéveloppement (Kavsek, 2013).

Les deux modèles apportent des considérations pertinentes et soulignent l'importance de l'habituation et de la détection de la nouveauté comme processus fondamentaux pour le développement cognitif ultérieur de l'enfant (Colombo et Mitchell, 2009).

Bases neurobiologiques de l'habituation et de la détection de la nouveauté

Mécanismes synaptiques

Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'apprentissage et la mémoire, les chercheurs se sont penchés sur l'étude des comportements réflexes et des formes simples d'apprentissage comme la sensibilisation et l'habituation avec différents modèles animaux (Kandel, 2001; Kandel, Dudai et Mayford, 2014; Thompson, 2009). Les expériences avec l'aplysie, un mollusque marin qui possède des gros neurones, ont notamment facilité l'étude de l'habituation dans le contexte du réflexe de retrait de branchies et du siphon. En effet, la stimulation tactile inoffensive du siphon de l'aplysie provoque une contraction du siphon et le retrait de branchies. Toutefois, lors de la stimulation répétée du siphon, une réponse d'habituation qui se traduit par une diminution de la contraction du siphon et du retrait de branchies est observée. Deux types de réponse ont été décrites : une habituation à court terme et une habituation à long terme (Kandel, 2001; Kandel et al., 2014; Thompson, 2009).

L'habituation à court terme a lieu quand la stimulation répétée est effectuée lors d'une seule séance. Ce type de réponse implique une diminution de la libération de neurotransmetteur au niveau présynaptique, c'est-à-dire une diminution présynaptique de l'efficacité synaptique associée à la stimulation répétée (Thompson, 2009).

Si la stimulation se répète durant quelques jours, une habituation à long terme aura lieu. Dans ce cas, une modification morphologique de la synapse est observée. En effet, l'habituation à long

terme est accompagnée d'une diminution du nombre de terminaisons et des zones présynaptiques actives, ainsi que d'une diminution des vésicules présynaptiques (Kandel et al., 2014; Thompson, 2009). En outre, la participation de mécanismes postsynaptiques dans la régulation de l'habituation à long terme a été aussi proposée (Glanzman, 2009; Kandel et al., 2014). Ces modifications morphologiques impliquent l'activation de gènes et la synthèse de protéines, ce qui souligne que l'apprentissage à long terme dépend non seulement de l'expérience ou la stimulation, mais aussi de l'intégrité du mécanisme de transcription cellulaire (Kandel, 2001).

La compréhension de l'habituation chez l'aplysie, comme forme simple d'apprentissage et de mémoire implicite, est considérée une pièce fondamentale pour la compréhension de l'apprentissage et de la mémoire explicite observée chez les organismes plus complexes comme les vertébrés supérieurs et l'être humain. Ce fait est confirmé par les parallélismes observés entre les deux formes d'apprentissage. Effectivement, dans les deux cas il est possible de distinguer une forme de mémoire transitoire ou à court terme, qui peut durer quelques minutes, d'une forme de mémoire à long terme, qui dure plusieurs jours. De même, les mécanismes synaptiques observés chez l'aplysie au niveau de la synapse sensorimotrice lors de l'habituation (et de la sensibilisation ou augmentation de la réponse) ressemblent aux mécanismes impliqués dans l'apprentissage et la mémoire explicite observés au niveau des synapses hippocampiques chez les mammifères. De cette façon, il est possible d'affirmer qu'autant la mémoire implicite que la mémoire explicite reposent sur des mécanismes de plasticité synaptique (Bailey, Kandel et Harris, 2015; Kandel et al., 2014).

Bases neuroanatomiques

Chez les mammifères, dont l'être humain fait partie, l'habituation implique l'établissement d'une familiarité avec un objet à l'aide de la répétition, tandis que la préférence pour la nouveauté fait appel à la capacité d'identifier un objet comme non familier à partir de la récupération d'information stockée dans la mémoire. Ces deux capacités, la familiarité et la récupération, font partie de la mémoire de reconnaissance. La familiarité avec un stimulus n'impliquerait pas nécessairement des informations contextuelles, tandis que la récupération d'information dépend de l'information déjà consolidée dans la mémoire pour la comparer avec la nouvelle information

(Kafkas et Montaldi, 2018; Kavsek, 2013). Or, bien qu'il y ait des études réalisées à l'aide du paradigme visuel de comparaison, qui suggèrent que les deux processus requièrent principalement la participation de l'hippocampe (Brady, Basile et Hampton, 2019; Munoz, Chadwick, Perez-Hernandez, Vargha-Khadem et Mishkin, 2011), d'autres études signalent l'intervention du cortex périrhinal, autre région du lobe temporal médian (Murray, Bussey et Saksida, 2007), dans la formation de la familiarité, précisant que l'hippocampe participe lorsque l'information contextuelle est pertinente (Barker et Warburton, 2011; Eacott et Easton, 2007), lorsque le stimulus à retenir est plus complexe, ou bien lorsqu'il faut retenir l'information plus longtemps (Zeamer et Bachevalier, 2013). Toutefois, comme nous le verrons dans le prochain chapitre, les études concernant les corrélats de l'habituation et de la réponse à la nouveauté observés à l'aide de techniques de neuroimagerie ont contribué à mieux comprendre les bases neuroanatomiques de ces processus.

En ce qui concerne le développement, les contributions des études chez les singes avec différentes lésions spécifiques du lobe temporal médian dès la naissance suggèrent que la base neuroanatomique de l'habituation et de la réponse à la nouveauté expérimente une réorganisation au cours de la première année de vie (Zeamer, Richardson, Weiss et Bachevalier, 2015). Effectivement, même si l'hippocampe, le cortex périrhinal et le reste des structures du lobe temporal médian (par exemple cortex entorhinal et cortex parahippocampique) sont déjà présents dès la naissance, la trajectoire développementale de chaque région est différente et le développement de l'hippocampe est encore plus prolongé (Gómez et Edgin, 2016; Jabès et Nelson, 2015). Pour cette raison, il a été proposé que l'habituation et la réponse à la nouveauté déjà observées chez les nouveau-nés (Pascalis et de Schonen, 1994) reposent sur un réseau qui est plus distribué dans le lobe temporal médian que chez l'adulte, impliquant principalement le cortex périrhinal, mais possiblement d'autres régions comme le cortex entorhinal, et c'est à partir de l'âge de six mois que l'hippocampe contribue plus significativement à ces processus (Zeamer et al., 2015). Toutefois, le développement de l'hippocampe ainsi que le développement de la connectivité des structures du lobe temporal médian se prolongent, ce qui permettra le raffinement progressif des processus mnésiques (Zeamer et Bachevalier, 2013; Zeamer, Heuer et Bachevalier, 2010; Zeamer et al., 2015). Chez les nourrissons humains, cette réorganisation du

réseau du lobe temporal médian expliquerait le passage d'un processus d'établissement de la familiarité et de la reconnaissance d'objets qui requiert de nombreuses répétitions, qui s'estompe rapidement et qui est peu flexible au début de la première année de vie, à un processus plus solide, plus flexible et qui demande moins de présentations vers la fin de la deuxième année de vie (Gómez et Edgin, 2016).

L'habituation et la détection de la nouveauté comme indicateurs du développement cognitif chez le nourrisson

Les études comportementales de l'habituation et de la détection de la nouveauté ont effectivement montré un effet significatif de l'âge (Colombo, Shaddy, Richman, Maikranz et Blaga, 2004; Kavsek, 2013). Par exemple, une diminution progressive du temps nécessaire pour s'habituer, ainsi que pour reconnaître un stimulus comme nouveau, est observée chez le nourrisson au cours de la première année de vie (Courage, Reynolds et Richards, 2006). De même, en faisant varier le délai entre la fin de la phase d'habituation et le début de la phase d'évaluation, une augmentation de la durée de rétention du stimulus familier a été observée avec l'âge (Diamond, 1990).

À partir de ces observations, les mesures comportementales de l'habituation et de la détection de la nouveauté ont été considérées comme reflet du neurodéveloppement et de l'efficacité du traitement de l'information. De cette façon, un traitement plus efficace de l'information a été associé à une diminution plus rapide du temps de regard lors de la phase d'habituation et à une préférence plus élevée pour la nouveauté lors de la phase d'évaluation (Bornstein et Sigman, 1986; Colombo et Mitchell, 2009; Kavsek, 2013; Rose et Feldman, 1997).

En outre, les différences individuelles observées chez les enfants d'une même tranche d'âge ont suscité l'intérêt pour évaluer la valeur de ces mesures comme prédicteurs du développement cognitif, intellectuel et comportemental de l'enfant, autant dans les populations neurotypiques que dans les populations à risque, donnant comme résultat des corrélations modérées (Bornstein et Sigman, 1986; Colombo, 1993; Colombo et al., 2004; Domsch, Lohaus et Thomas, 2009; Kavsek et Bornstein, 2010; Laucht, Esser et Schmidt, 1994; McCall et Carriger, 1993; Papageorgiou, Farroni, Johnson, Smith et Ronald, 2015; Rose et Feldman, 1996, 1997; Thompson et al., 1991).

Bien que ces études aient contribué significativement à la compréhension du développement perceptuel et cognitif de l'enfant, la possibilité d'explorer ces processus à l'aide des techniques d'imagerie cérébrale a donné naissance à une nouvelle ligne de recherche. Ainsi, dans le chapitre suivant nous aborderons la suppression neuronale et la détection du changement comme corrélats de l'habituation et de la détection de la nouveauté, respectivement.

La suppression neuronale et la détection du changement comme corrélats de l'habituation et de la détection de la nouveauté.

Suppression neuronale

Définition et mécanismes

La suppression neuronale a été décrite comme une diminution de l'activité neuronale associée à la répétition d'un stimulus (Grill-Spector, Henson et Martin, 2006). Au début, ce phénomène a été étudié à l'échelle cellulaire chez les singes (Li, Miller et Desimone, 1993; Miller, Gochin et Gross, 1991), toutefois il a été répliqué chez l'être humain à l'aide de diverses techniques d'imagerie cérébrale telles que la résonance magnétique fonctionnelle (RMf) (Larsson et Smith, 2012; Larsson, Solomon et Kohn, 2016), l'électroencéphalographie (EEG) (Garrido, Kilner, Kiebel, et al., 2009), la magnétoencéphalographie (MEG) (Recasens, Leung, Grimm, Nowak et Escera, 2015) et la spectroscopie proche infrarouge (Near Infrared Spectroscopy, NIRS) (Emberson, Cannon, Palmeri, Richards et Aslin, 2017).

Dès le début, le parallélisme entre la suppression neuronale et l'habituation a été souligné (Miller et al., 1991). Par exemple, à l'échelle cellulaire, la technique a permis l'exploration des différents systèmes sensoriels à partir de l'étude de la familiarité des neurones avec un stimulus particulier (Li et al., 1993; Miller et Desimone, 1994; Miller et al., 1991). Le même principe, mais à l'échelle des structures ou des régions cérébrales, a été appliqué dans les études de neuroimagerie cérébrale. En outre, à la suite de la diminution de la réponse, une récupération de la réponse lors de la présentation d'une modification ou d'un nouveau stimulus a été observée, ce qui est considéré comme un prérequis de l'habituation (Cortesa, Hudac et Molfese, 2019; Rankin et al., 2009).

De cette façon, l'existence des mécanismes sous-jacents communs ou analogues entre la suppression neuronale et l'habituation a été proposée (Turk-Browne et al., 2008). À cet égard, Grill-Spector et collègues (Grill-Spector et al., 2006) ont signalé quatre mécanismes qui pourraient être impliqués dans la génération de la suppression neuronale : l'adaptation, la dépression synaptique, la dépression à long terme et la potentialisation à long terme. L'adaptation correspond à un déclin, relativement court, de la capacité excitatrice d'un neurone, ce qui entraîne une diminution du taux de décharge neuronale. La dépression synaptique fait référence à une diminution de l'efficacité synaptique qui se traduit dans une diminution de la libération présynaptique d'un neurotransmetteur. Enfin, la dépression et la potentialisation à long terme impliquent des modifications synaptiques structurelles et des mécanismes pré et postsynaptiques adressés à la diminution ou à l'augmentation, respectivement, de l'efficacité synaptique. Ces deux derniers mécanismes dépendent de l'activation de gènes et de la synthèse de protéines.

D'autres auteurs, sur la base des études dans la modalité auditive chez les rongeurs, soulignent la dépression synaptique et la signalisation rétrograde comme les mécanismes qui soutiennent la suppression neuronale, considérée dans ce cas comme une adaptation spécifique à un stimulus (Duque, Ayala et Malmierca, 2015). La signalisation rétrograde entraînerait l'activation du neurone postsynaptique pour la libération de neurotransmetteurs ou d'autres agents comme lipides ou peptides, qui vont agir sur les terminaisons axonales présynaptiques. Ce mécanisme jouerait un rôle fondamental dans la médiation de la plasticité synaptique à court terme impliquée dans la dépression synaptique.

La suppression neuronale et le neurodéveloppement

La ressemblance entre les deux processus a récemment attiré l'attention des chercheurs développementaux qui ont reconnu la pertinence de la suppression neuronale comme outil pour la compréhension des processus perceptuels et cognitifs de l'enfant (Nordt et al., 2016; Turk-Browne et al., 2008). Ainsi, la suppression neuronale a été déjà démontrée chez le nouveau-né (Bouchon, Nazzi et Gervain, 2015; Cortesa et al., 2019) et chez le nourrisson (Dehaene-Lambertz et Dehaene, 1994; Emberson et al., 2017). La présence de la suppression neuronale chez le

nouveau-né et le nourrisson refléterait leur capacité de former une trace mnésique et l'identification du stimulus comme familier ou connu (Nordt et al., 2016).

En outre, la littérature développementale démontre que la suppression neuronale est sensible aux altérations du neurodéveloppement. En effet, des différences significatives entre les enfants neurotypiques et les enfants atteints d'un trouble neurodéveloppemental ont été observées (Côté et al., 2020; Knoth et al., 2018; Kolesnik et al., 2019; Rigoulot et al., 2017). Ces données soulignent l'importance d'approfondir sur la valeur prédictive du neurodéveloppement de cette réponse neuronale.

L'augmentation de la réponse associée à la répétition (repetition enhancement, RE).

Néanmoins, outre la suppression neuronale, une augmentation de la réponse associée à la répétition (RE) a été aussi rapportée, autant chez les adultes (Recasens et al., 2015) que chez les nouveau-nés (Bouchon et al., 2015). De façon intéressante, cette augmentation de réponse, qui pourrait être parallèle à la préférence pour la familiarité dans les paradigmes comportementaux, a été interprétée comme le reflet d'une trace mnésique incomplète qui est encore en construction (Bouchon et al., 2015; Nordt et al., 2016; Turk-Browne et al., 2008). D'autre part, il a été aussi proposé que la RE ne constitue pas un phénomène simple ou unitaire, mais qu'elle puisse impliquer plusieurs aspects, y compris la participation de processus de haut niveau (du type top-down). Spécifiquement, il a été suggéré que le processus de récupération d'information, une composante de la mémoire explicite, pourrait être aussi impliqué, car ce processus peut être facilité par une tâche d'apprentissage non intentionnel (Kim, 2017; Segaert, Weber, de Lange, Petersson et Hagoort, 2013). Dans tous les cas, l'augmentation de la réponse associée à la répétition semble refléter un processus complémentaire à la suppression neuronale lors de la formation d'une trace mnésique (Recasens et al., 2015).

Détection du changement.

Définition et bases neuroanatomiques

La réponse à la nouveauté mesurée à l'aide des techniques de neuroimagerie cérébrale a été identifiée comme la détection du changement. Cette réponse, observée comme une

augmentation de la réponse neuronale, a été aussi décrite comme une récupération de la réponse, ou bien comme une libération de l'adaptation (Nordt et al., 2016).

Bien qu'il y ait des particularités et des variations méthodologiques en fonction de la technique utilisée, dans tous les cas, la détection du changement a été associée à la capacité de discrimination d'un stimulus comme nouveau ou différent d'un autre qui a été présenté préalablement d'une façon répétitive (Nordt et al., 2016). Cette description souligne le parallélisme entre la détection du changement et la préférence pour la nouveauté observée dans les paradigmes comportementaux.

En ce qui concerne les bases neuroanatomiques impliquées dans la réponse de détection du changement, bien qu'elles ne soient pas complètement comprises, les contributions de la littérature sont significatives. Ainsi, il a été proposé que, malgré le fait que les neurones sensoriels qui montrent une suppression neuronale lors de la répétition d'un stimulus puissent contribuer à la détection du changement (Duque et al., 2015; Urakawa, Inui, Yamashiro et Kakigi, 2010), cette réponse ne reposerait pas seulement sur cette population neuronale (Duque et al., 2015). En effet, les études, surtout dans la modalité auditive, suggèrent la participation d'un réseau beaucoup plus élargi, comprenant structures sous-corticales (Duque et al., 2015) et corticales telles que le lobe temporal médian (Schomaker et al., 2021) et le cortex préfrontal (Doeller et al., 2003; Tse et Penney, 2008; Tse, Rinne, Ng et Penney, 2013).

De cette façon, à partir des études chez les rongeurs, le colliculus inférieur et le corps géniculé médial du thalamus, qui font partie de la voie auditive, ont été proposés comme des structures à la base d'un réseau sous-cortical pour le traitement de la détection du changement qui ne serait pas limité au domaine auditif. Effectivement, étant donné que ces structures reçoivent des afférences auditives, visuelles et somato-sensorielles grâce à la voie non-lemnisciale, elles pourraient constituer un premier niveau d'intégration multisensorielle qui faciliterait la détection et la discrimination des stimuli pertinents (Duque et al., 2015). En outre, des études dans la modalité visuelle avancent aussi l'idée de la participation du thalamus, particulièrement du noyau dorso-médian, dans l'intégration des signaux autant de familiarité que de nouveauté, en

soulignant les connexions entre ce noyau et les régions temporales médianes et préfrontales du cortex (Kafkas et Montaldi, 2018).

En ce qui concerne le cortex et plus particulièrement le lobe temporal médian, la participation de l'hippocampe dans la détection de la nouveauté a été démontrée chez les patients avec lésions hippocampiques (Knight, 1996; Schomaker et al., 2021). En effet, l'hippocampe participe non seulement à la consolidation de la mémoire déclarative, mais aussi à la comparaison active entre les stimuli environnementaux et les stimuli qui sont stockés dans la mémoire, facilitant la détection de la nouveauté (Kafkas et Montaldi, 2018). Toutefois, il a été aussi suggéré que le rôle de l'hippocampe consiste à détecter les déviations des prédictions plutôt qu'à détecter la nouveauté en tant que telle (Strange et Dolan, 2001).

D'autres structures du lobe temporal médian qui détectent le changement sont le cortex périrhinal (Scofield et al., 2015) et l'amygdale (Blackford, Buckholtz, Avery et Zald, 2010). Le cortex périrhinal serait fondamental pour la formation de la familiarité, un processus qui fait partie de la mémoire de reconnaissance, c'est-à-dire de la capacité à différencier entre les stimuli connus et les inconnus (Scofield et al., 2015), tandis que l'amygdale semblerait contribuer à l'identification des stimuli qui sont complètement inhabituels et dont les conséquences sont incertaines (Blackford et al., 2010).

De même, la participation de différentes régions frontales à la modulation de la détection du changement a été proposée. Bien que la contribution de chaque région n'ait pas été complètement clarifiée, certaines hypothèses ont été postulées. Ainsi, le gyrus frontal inférieur semblerait accentuer le contraste entre les stimuli quand la différence entre eux est peu perceptible, possiblement avec le but de moduler l'alternance attentionnelle, d'inhiber la réponse à des stimuli non pertinents, ou bien pour faire des prédictions (Doeller et al., 2003; Opitz, Rinne, Mecklinger, von Cramon et Schröger, 2002; Tse et al., 2013). De même, l'élaboration des prédictions à partir des stimuli reçus a été aussi attribuée au cortex préfrontal ventromédian, tout en soulignant l'existence des connexions directes entre cette région et l'hippocampe comme support pour cette hypothèse (Garrido, Barnes, Kumaran, Maguire et Dolan, 2015), tandis que la région préfrontale latérale semblerait moduler la réponse d'orientation et le traitement cognitif

alloué aux nouveaux stimuli (Løvstad et al., 2012). Similairement, le cortex orbitofrontal semblerait jouer un rôle modulateur dans la détection du changement à partir de l'intégration d'information sur l'état interne de l'individu, ses associations précédentes et la signification attribuée aux nouveaux stimuli afin de réguler le comportement (Løvstad et al., 2012; Petrides, 2007).

Dans son ensemble, cette brève révision, qui n'est pas exhaustive, souligne la pertinence de la détection du changement pour l'adaptation de l'individu et pour la construction des apprentissages plus complexes.

Détection du changement et le neurodéveloppement

En ce qui concerne le neurodéveloppement, l'étude de la détection du changement a permis de mieux comprendre le processus de mémoire chez le nourrisson, mais surtout l'acquisition et le développement du langage, ainsi que ses altérations. En effet, il a été démontré que les nourrissons de 3 mois sont déjà capables de distinguer des changements sur la base de comparaisons avec des stimuli stockés autant dans leur mémoire à court que dans leur mémoire à long terme (Zinke, Thöne, Bolinger et Born, 2018). Par rapport au langage, il a été démontré que la capacité de discrimination de sons de la parole est présente dès la naissance, et ce, même chez les enfants prématurés (25-34 semaines) en bonne santé (Cheour-Luhtanen et al., 1996). Toutefois, des différences entre les réponses de détection du changement chez les bébés prématurés et les bébés nés à terme ont été aussi rapportées (Paquette et al., 2015). De même, il a été mentionné que la capacité de discrimination de sons langagiers et non langagiers peut être affectée chez les nourrissons à risque de développer un trouble du langage (Cantiani et al., 2016; Leppänen et al., 2010; Thiede et al., 2019). Néanmoins, le lien entre la capacité de détection du changement et les capacités cognitives plus globales n'a pas été suffisamment exploré.

L'une des techniques d'imagerie cérébrale privilégiée pour l'étude de la suppression neuronale et la détection du changement chez le nourrisson a été l'électroencéphalographie, donc, dans la section suivante, nous allons nous concentrer sur cette approche.

Chapitre 3 – Approche électrophysiologique de la suppression neuronale et la détection du changement durant la première année de vie.

L'électroencéphalogramme (EEG) ressort dans la recherche développementale grâce à son caractère non invasif, sa haute résolution temporelle, son accessibilité et la possibilité d'étudier directement l'activité cérébrale, à la différence d'autres techniques comme la résonance magnétique fonctionnelle, qui est basée sur l'inférence de l'activité cérébrale à partir des changements du flux sanguin.

Le signal enregistré par l'EEG est généré par l'activité postsynaptique d'un ensemble de neurones, principalement des cellules pyramidales. Le flux de courant associé à chaque synapse génère un dipôle, positif à un extrême et négatif à l'autre. Le dipôle généré par l'activité d'un seul neurone serait imperceptible; cependant, l'activité d'un ensemble de neurones pyramidaux peut être captée par des électrodes superficielles grâce à la disposition et l'architecture de ce type de cellules, car leurs dendrites sont parallèles entre eux et perpendiculaires à la surface du crâne (Lopes da Silva, 2013; Luck, 2014).

Bien que différentes techniques soient disponibles pour l'analyse du signal EEG, nous allons nous concentrer sur la technique des potentiels évoqués (Event Related Potentials, ERPs) et sur les analyses de temps-fréquence pour l'étude des oscillations cérébrales. Les deux approches ont été utilisées afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la suppression neuronale et la détection du changement.

La technique des potentiels évoqués (Event Related Potentials, ERPs) et le paradigme Oddball pour l'étude de la suppression neuronale et la détection du changement.

La technique des ERPs et le paradigme Oddball (stimulus discordant) ont été privilégiés pour l'étude de la discrimination auditive chez le nourrisson. Cette capacité discriminative a été considérée comme une habileté essentielle pour guider l'apprentissage, car elle permet d'identifier et de diriger l'attention vers les stimuli pertinents de l'environnement (Kushnerenko, Van den Bergh et Winkler, 2013).

Le paradigme Oddball comporte la présentation répétée d'un stimulus fréquent ou standard qui est sporadiquement interrompue par la présentation d'un stimulus rare ou déviant. Différentes versions de ce paradigme ont été adaptées; cependant, le type AAAX permet une analyse autant de la suppression neuronale que de la détection du changement (Dehaene-Lambertz et Dehaene, 1994; Mahmoudzadeh, Wallois, Kongolo, Goudjil et Dehaene-Lambertz, 2017).

À l'aide de ce type de paradigme, il a été observé que la diminution la plus significative, c'est-à-dire la suppression neuronale, a lieu entre la première et la deuxième présentation des stimuli (Dehaene-Lambertz et Dehaene, 1994). En outre, la sensibilité de la suppression neuronale à différents facteurs qui peuvent affecter l'apprentissage sensoriel durant la première année de vie a été démontrée, tel est le cas de la prématurité (Mahmoudzadeh et al., 2017), du stress aigu (Deguire et al., 2019), des crises fébriles (Thébault-Dagher et al., 2020) et du risque élevé à un trouble neurodéveloppemental comme l'autisme (Guiraud et al., 2011).

En ce qui concerne la détection du changement, le paradigme Oddball a permis initialement l'identification de la composante P300 ou P3 chez l'adulte, interprétée comme le reflet des processus attentionnels et mnésiques associés à la discrimination consciente des stimuli (Bashore et van der Molen, 1991; Polich, 2004). Plus tard, la composante de la Négativité de discordance (Mismatch negativity, MMN) a été décrite (Alho, Sainio, Sajaniemi, Reinikainen et Näätänen, 1990; Näätänen, Paavilainen, Rinne et Alho, 2007; Näätänen et Picton, 1987). La MMN résulte de la soustraction des potentiels associés aux stimuli fréquents des potentiels liés aux stimuli rares.

Au contraire de la P300, cette composante est considérée comme une réponse automatique à la discordance qui résulte de la comparaison entre le stimulus déviant et la trace mnésique sensorielle du stimulus standard (Näätänen et al., 2007; Näätänen, Pakarinen, Rinne et Takegata, 2004). C'est précisément grâce à son caractère automatique que la MMN est devenue un outil fondamental dans la recherche neurodéveloppementale. Néanmoins, étant donné que la polarité de cette réponse peut varier chez les nourrissons, la composante observée dans cette population est connue comme la Réponse de discordance (Mismatch Response, MMR) (Háden, Németh, Török et Winkler, 2016; Partanen, Pakarinen, Kujala et Huotilainen, 2013). La MMR a été démontrée chez les nouveau-nés (Háden et al., 2016; Kushnerenko et al., 2007; Partanen et al., 2013). Toutefois, une composante MMR plus robuste et plus semblable à celle de l'adulte (déflexion négative) semble émerger entre les 2 et 4 mois (He, Hotson et Trainor, 2009). Le processus de maturation de la MMR s'accompagne de modifications de la morphologie des potentiels auditifs qui ont lieu durant la première année de vie. En effet, il a été décrit que dès la naissance jusqu'à l'âge de trois mois, les potentiels auditifs se caractérisent par une positivité (300ms) suivie d'une négativité (450-600ms), morphologie qui a été identifiée comme le complexe P2-N2. Toutefois, à partir de l'âge de trois mois, une division de la première positivité semble émerger pour générer le complexe P150-N250-P350-N450. Cette morphologie est bien définie à l'âge de six mois et semble stable jusqu'à la deuxième année de vie (Choudhury et Benasich, 2011; Kushnerenko, Ceponiene, Balan, Fellman et Näätänen, 2002). Ces changements morphologiques reflètent le processus de maturation cérébral qui a lieu durant la première année de vie, particulièrement des voies thalamo-corticales et cortico-corticales impliquées dans la génération de ces réponses électrophysiologiques et qui comprennent le cortex primaire auditif (sulcus temporal supérieur) et le cortex d'association (Lippe, Martinez-Montes, Arcand et Lassonde, 2009). En effet, il a été montré qu'à partir de la naissance jusqu'à l'âge de 3 mois il y a une augmentation de la synaptogénèse dans le cortex auditif suivie par une augmentation de l'activité métabolique et une augmentation de la matière blanche dans les régions d'association du cortex environ entre les 8 et les 12 mois de vie (Chugani, 1998; Huttenlocher et Dabholkar, 1997; Kushnerenko et al., 2013). Sur le plan fonctionnel, ces changements maturationnels auront un impact sur l'apprentissage sensoriel auditif. En effet, lors de ses deux premiers mois de vie le

nourrisson est particulièrement sensible aux caractéristiques acoustiques du stimulus, telles que l'intensité, tandis que plus tard, il est principalement sensible à la nouveauté en tant que telle, ce qui permet au nourrisson de différencier les stimuli pertinents de son environnement (Kushnerenko et al., 2013; Otte et al., 2013; van den Heuvel et al., 2015).

L'émergence précoce de la MMR, sa sensibilité au neurodéveloppement et sa pertinence comme indice de discrimination auditive ont favorisé la recherche dirigée à évaluer la valeur de cette composante comme un outil pour identifier les populations à risque et même comme prédicteur, particulièrement, des habiletés langagières (Naatanen, Sussman, Salisbury et Shafer, 2014; Thiede et al., 2019; Volkmer et Schulte-Körne, 2018). Par exemple, certaines études longitudinales ont montré une association significative entre les altérations de la MMR chez les nouveau-nés à risque de développer une dyslexie et leurs habiletés postérieures de lecture (Guttorm, Leppänen, Hämäläinen, Eklund et Lyytinen, 2010; Leppänen et al., 2010; van Zuijen, Plakas, Maassen, Maurits et van der Leij, 2013). De même, les potentiels auditifs, comme le complexe P150-N250-P350-N450, ont démontré être sensibles au risque de développer un trouble du langage. En effet, il a été rapporté que la maturation de ces composantes, en réponse à un paradigme du type oddball, peut prédire les habiletés langagières postérieures de l'enfant (Choudhury et Benasich, 2011).

Dans le contexte de cette recherche, nous nous intéressons particulièrement à l'effet de la répétition et du changement sur les potentiels auditifs (complexe P150-N250-P350-N450) associés à un paradigme du type oddball.

L'étude combinée de la suppression neuronale et la détection du changement à l'aide du paradigme Oddball est moins fréquente; toutefois, une étude a rapporté une diminution significative de la suppression neuronale et de la détection du changement chez les nourrissons à risque élevé de développer un trouble du spectre de l'autisme (Guiraud et al., 2011).

En résumé, cette révision souligne la pertinence de la technique des ERPs et du paradigme Oddball pour l'étude de la suppression neuronale et de la détection du changement.

Néanmoins, la technique des ERPs n'est pas la seule disponible, l'analyse du signal EEG à partir de l'étude des oscillations cérébrales ayant été récemment introduite dans la recherche

développementale. Cette approche permet de mieux comprendre la dynamique des réseaux neuronaux impliqués dans les différents processus cognitifs (Lopes da Silva, 2013). Par la suite, nous aborderons l'étude de l'activité oscillatoire et ses contributions à la compréhension de la suppression neuronale et de la détection du changement chez le nourrisson.

Les oscillations comme outil pour l'étude de la suppression neuronale et de la détection du changement.

Les oscillations ont été comparées à des potentiels macroscopiques, car elles reflètent l'activité, synchronisation et désynchronisation, d'un ensemble de différentes populations neuronales d'un réseau (von Stein et Sarnthein, 2000). Une oscillation est observée comme un pic d'activités d'une puissance particulière dans une bande de fréquence spécifique (Lopes da Silva, 2013). En général, le signal EEG est caractérisé à l'aide de différentes bandes de fréquence, à savoir : les fréquences infra-lentes (< 2 Hz), delta (2-3.5 Hz), thêta (4-7.5 Hz), alpha (8-13 Hz), bêta (14-30 Hz), gamma (30-90 Hz) et les oscillations de haute fréquence (> 90 Hz) (Lopes da Silva, 2013). Toutefois, la recherche développementale suggère que les limites de chaque bande de fréquence peuvent varier chez le nourrisson. En effet, même s'il peut y avoir de légères variations d'une étude à l'autre, l'activité thêta est souvent située entre les 2 et 6 Hz (Orekhova, Stroganova et Posikera, 1999; Xie, Mallin et Richards, 2017), l'activité alpha entre 6 et 9 Hz (Marshall, Bar-Haim et Fox, 2002; Stroganova, Orekhova et Posikera, 1999; Xie et al., 2017), l'activité bêta entre 9 et 23 Hz (Isler et al., 2012; Xie et al., 2017) et l'activité de plus de 20 Hz a été considérée comme gamma chez les nourrissons (Snyder et Keil, 2008).

Un lien entre la bande de fréquence de l'oscillation et le niveau d'intégration cortical de l'information a été proposé. De cette façon, un niveau d'intégration plus local de l'information, dans des régions cérébrales assez restreintes, a été associé à des oscillations dans une bande de haute fréquence comme gamma. Un niveau d'intégration entre différentes régions corticales impliquerait des oscillations dans la bande de fréquence bêta, tandis que l'intégration de l'information entre les régions plus lointaines du cortex entraînerait des oscillations dans des bandes de fréquences plus lentes comme thêta et alpha (Lopes da Silva, 2013; von Stein et Sarnthein, 2000).

L'analyse de temps-fréquences est souvent la méthode privilégiée pour l'étude de l'activité oscillatoire. Cette méthode permet d'observer les changements d'amplitude dans les différentes bandes de fréquence, mesurés en matière de puissance spectrale, associés à la présentation d'un stimulus. De même, lors de la présentation répétée des stimuli, cette analyse permet de quantifier la synchronisation de phase des oscillations dans les différentes bandes de fréquence, à travers les présentations d'un même stimulus (cohérence de phase)(Tallon-Baudry et Bertrand, 1999; Tallon-Baudry, Bertrand, Delpuech et Pernier, 1996).

L'étude des oscillations à l'aide des analyses de temps-fréquences se révèle essentielle pour la compréhension du lien entre le neurodéveloppement et les processus sensoriels et cognitifs, tels que la suppression neuronale et la détection du changement.

Les oscillations et la suppression neuronale

À nos connaissances, seulement deux études ont abordé la suppression neuronale à partir de l'analyse des oscillations. La première étude a démontré que la suppression neuronale dans la bande de fréquence gamma peut prédire la réponse à la nouveauté, mesurée à l'aide d'une tâche comportementale, chez un groupe de nourrissons neurotypiques de six mois (Snyder et Keil, 2008). Selon les auteurs, ces résultats confirment le lien entre la suppression neuronale et l'apprentissage sensoriel. De même, la participation des oscillations gamma dans la formation et le maintien d'une trace mnésique des stimuli est suggérée(Snyder et Keil, 2008).

Dans le deuxième cas, il s'agit d'une étude longitudinale dirigée de manière à comparer la réponse de suppression neuronale entre deux groupes de nourrissons de huit mois, un groupe à risque élevé de développer un trouble du spectre de l'autisme et un groupe à faible risque (Kolesnik et al., 2019). Les nourrissons ont été suivis jusqu'à l'âge de trois ans. Les résultats de cette étude ont démontré une diminution de la suppression neuronale dans la bande de fréquence gamma chez les nourrissons à risque élevé et qui ont développé des traits autistiques à l'âge de 3 ans. De même, une augmentation de la cohérence de phase des oscillations dans la bande de fréquence bêta, à travers les répétitions, a été aussi observée dans cette population. Ces résultats ont été interprétés comme l'évidence d'une hyperactivité corticale associée à une altération des

mécanismes de régulation de l'excitation/inhibition corticale chez le groupe touché par le trouble de l'autisme.

Les oscillations et la détection du changement

La littérature développementale dans ce domaine a été principalement dirigée à la caractérisation de la discrimination auditive comme prérequis de l'acquisition du langage. Une première étude a eu pour but de comparer l'utilisation de la technique des ERPs avec l'analyse des oscillations pour l'étude de la détection de la nouveauté avec un paradigme Oddball chez les nouveau-nés (Isler et al., 2012). Les auteurs ont rapporté une augmentation de l'activité dans la bande de fréquence thêta avec une latence moyenne entre 200 et 600ms lors de la présentation des stimuli rares ou déviants (tons). De même, une augmentation plus tardive de l'activité (vers les 500ms) dans les bandes de fréquence bêta et gamma a été observée (Isler et al., 2012). Les auteurs concluent que l'analyse des oscillations à partir de l'analyse de temps-fréquences constitue un marqueur plus sensible de la réponse cérébrale chez les nouveau-nés, comparativement à la MMR.

D'autres études ont visé à comparer la capacité de discrimination phonémique dans la langue maternelle et dans une langue étrangère chez le nourrisson. À cet égard, il a été reporté qu'à l'âge de six mois le nourrisson traite déjà différemment les contrastes phonémiques dans sa langue maternelle par rapport à une langue étrangère (Ortiz-Mantilla, Hämäläinen, Musacchia et Benasich, 2013). En effet, une augmentation de l'activité dans la bande de fréquence gamma a été observée seulement lors de la détection du changement dans la langue maternelle, tandis qu'une augmentation de l'activité dans les bandes de fréquence delta et thêta a été remarquée lors de la détection du changement dans les deux conditions (langue maternelle/langue étrangère). Ainsi, l'augmentation de l'activité dans la bande de fréquence gamma a été interprétée comme le reflet d'un changement involontaire de l'attention, mais aussi de la récupération d'information de la mémoire phonémique à long terme. En revanche, l'activation dans les bandes de fréquence delta et thêta a été proposée comme la réponse générale de détection du changement et de discrimination syllabique (Ortiz-Mantilla et al., 2013). La réponse préférentielle pour les contrastes phonémiques dans la langue maternelle observée chez le nourrisson de six mois continue à se développer, de telle sorte qu'à l'âge de 12 mois, le traitement

de la langue maternelle devient plus efficace et automatique (Ortiz-Mantilla, Hamalainen, Realpe-Bonilla et Benasich, 2016). De cette façon, ces études soulignent le processus de spécialisation de la capacité de discrimination auditive qui a lieu durant la deuxième partie de la première année de vie.

Finalement, une étude récente consacrée à l'évaluation de la capacité des nourrissons de six mois à discriminer rapidement des stimuli auditifs successifs a montré une réponse différentielle en matière d'oscillations entre un groupe neurotypique et un groupe à risque de développer un trouble du langage et de l'apprentissage (Cantiani et al., 2019). En effet, tandis que le groupe neurotypique a montré une latéralisation gauche de la réponse, le groupe à risque a montré une latéralisation droite autant dans les oscillations thêta que gamma. En outre, les auteurs ont observé une corrélation significative entre l'activité oscillatoire et l'extension du vocabulaire à l'âge de 20 mois. Les résultats de cette étude mettent en évidence la sensibilité des oscillations thêta et gamma aux altérations de la capacité de discrimination auditive chez le nourrisson, ainsi que la valeur des oscillations comme prédicteurs des habiletés langagières postérieures de l'enfant.

En résumé, la littérature montre la sensibilité de la suppression neuronale et de la détection du changement, évaluées à l'aide de la technique de potentiels évoqués et des oscillations, pour distinguer le neurodéveloppement normal du neurodéveloppement pathologique. Néanmoins, à ce jour, le lien entre ces réponses et le développement cognitif général durant la première année de vie n'a pas été directement évalué.

D'autre part, bien que souvent la suppression neuronale et la détection du changement soient étudiées séparément, certaines approches ont tenté d'intégrer les deux processus dans un cadre théorique commun. Dans ce contexte, la théorie du codage prédictive constitue l'approche la plus acceptée dans la recherche développementale. Une introduction à cette approche théorique sera abordée dans la section suivante.

La théorie du codage prédictive

La théorie du codage prédictive repose sur la conceptualisation du cerveau comme un système avec une organisation hiérarchique. Le traitement des stimuli sensoriels va commencer dans les

niveaux plus bas et va permettre aux niveaux supérieurs de construire des modèles perceptuels qui serviront à faire des prédictions. Ces modèles vont s'ajuster au fur et à mesure que l'expérience augmente, ce qui donne lieu à l'apprentissage perceptuel (Friston, 2005; Garrido, Kilner, Kiebel, et al., 2009; Garrido, Kilner, Stephan, et al., 2009).

Dans ce contexte, l'expérience de la répétition d'un stimulus entraînerait l'activation de mécanismes de suppression de l'activité neuronale (suppression neuronale à court et à long terme). En revanche, une erreur de prédiction (Mismatch negativity, MMN) serait générée lors de l'apparition d'un changement ou d'un nouveau stimulus. Cette erreur de prédiction permettrait la mise à jour du modèle perceptuel (Garrido, Kilner, Kiebel, et al., 2009; Garrido, Kilner, Stephan, et al., 2009).

L'organisation hiérarchique et l'apprentissage par inférence prédictive semblent déjà être présents chez le nourrisson. En effet, les études démontrent que le nourrisson est capable d'identifier des régularités et des violations de ces régularités (Basirat, Dehaene et Dehaene-Lambertz, 2014; Emberson, Boldin, Robertson, Cannon et Aslin, 2018; Emberson, Richards et Aslin, 2015; Háden, Németh, Török et Winkler, 2015; Háden et al., 2016). Or, si les réponses cérébrales du codage prédictif (suppression neuronale et détection du changement) reflètent les capacités d'apprentissage perceptuel de l'individu, il est pertinent de s'intéresser à l'évolution de ces réponses durant la première année de vie et d'évaluer leur lien avec le développement cognitif et comportemental du nourrisson. Dans le cadre de ce projet, nous nous intéressons à évaluer ces réponses cérébrales chez les enfants neurotypiques avec un périmètre crânien normal, mais aussi chez les nourrissons présentant une macrocéphalie. Ainsi, dans le chapitre suivant, nous nous pencherons sur la macrocéphalie et son lien avec les troubles neurodéveloppementaux.

Chapitre 4 – La macrocéphalie

Définition et étiologie de la macrocéphalie

La macrocéphalie est définie comme une augmentation du périmètre crânien de deux écarts-types au-dessus de la moyenne (97^e rang centile) en fonction de l'âge et du sexe (Jones et Samanta, 2020; Pavone et al., 2017). Cette condition est considérée comme relativement fréquente chez le nourrisson, car elle peut être observée chez 2 à 5 % de la population (Jones et Samanta, 2020; Tan, Mankad, Gonçalves, Talenti et Alexia, 2018).

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la présence d'une macrocéphalie, notamment le volume du cerveau, la taille du crâne, la taille de ventricules cérébraux et de collections liquidiennes sous duraux (Winden, Yuskaitis et Poduri, 2015). De même, une macrocéphalie peut constituer un trait isolé, comme dans le cas d'une macrocéphalie familiale bénigne, ou bien elle peut être associée à différentes pathologies génétiques, congénitales ou acquises (Jones et Samanta, 2020).

Lorsque la macrocéphalie est principalement expliquée par une augmentation du volume du cerveau, le terme mégalencéphalie est souvent utilisé. Deux types de mégalencéphalie ont été distingués : métabolique et développementale (Tan et al., 2018; Winden et al., 2015). La mégalencéphalie métabolique implique principalement l'accumulation de métabolites anormaux, tandis que la mégalencéphalie développementale est associée principalement à une augmentation de la taille de cellules ou du nombre de cellules. Dans les deux cas, une étiologie génétique peut être identifiée. À cet égard, certains auteurs proposent que la mégalencéphalie métabolique implique principalement des mutations d'origine germinale, c'est-à-dire des mutations au niveau des gamètes chez les parents, qui vont affecter d'une façon diffuse le cerveau. En revanche, la mégalencéphalie développementale impliquerait surtout des mutations d'origine somatique, au niveau embryonnaire et directement chez l'individu, qui vont affecter principalement les voies de signalisation impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire, la migration et la réplication cellulaire durant le neurodéveloppement (Tan et al., 2018; Winden et al., 2015). Par exemple, des mutations provoquant une hyperactivation de la voie PI3K-AKT-MTOR ont été souvent identifiées à l'origine d'une mégalencéphalie (Kurata et al., 2018; Leslie et

Longy, 2016; Nguyen et Thomson, 2019). La voie de signalisation de la PI3K (phosphatidylinositol 3-Kinase) est impliquée dans la croissance, la prolifération, l'allongement de la vie de différents types de cellules et dans la modification du métabolisme, polarité et mouvement cellulaire à partir de différentes protéines liées à la protéine PIP3 (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate), comme les protéines kinases (Leslie et Longy, 2016). L'impact des différentes mutations est variable et peut se manifester comme un syndrome visible et précocement identifiable ou bien comme un trouble neurodéveloppemental qui sera évident plus tard dans le développement comme dans le cas de l'autisme (Leslie et Longy, 2016).

Dans le cadre de ce projet, nous nous intéressons particulièrement à évaluer l'effet que la présence d'une macrocéphalie en tant que trait isolé pourrait avoir sur l'activité cérébrale, c'est-à-dire, lorsque les nourrissons sont en bonne santé et qu'ils n'ont pas d'antécédentes ou de facteurs de risque associés à un trouble neurodéveloppemental. Cette approche a pour but de contribuer à mieux comprendre l'impact de la macrocéphalie en tant que telle, en identifiant les mécanismes qui pourraient être impliqués. Ceci est particulièrement important puisque la plupart des études sur la macrocéphalie ont été effectuées dans le contexte d'une pathologie.

Nous utilisons le périmètre crânien comme critère de classification, étant donné que cette mesure constitue un indice assez précis, accessible et non invasif pour estimer le volume cérébral (Bartholomeusz, Courchesne et Karns, 2002; Boucher et al., 2018). Toutefois, nous incluons aussi une mesure directe du volume cérébrale obtenue à partir d'une échographie transfontanellaire. L'inclusion de cette mesure s'avère pertinente afin d'évaluer la contribution spécifique que le volume cérébral peut avoir sur les différences entre les groupes, étant donné que d'autres facteurs comme l'épaisseur du crâne, les collections liquidiennes et, le liquide sous-arachnoïdien, peuvent aussi contribuer à l'augmentation du périmètre crânien (Denier, Steinberg, van Elst et Bracht, 2022; Shen et al., 2013).

Dans la section suivante, nous aborderons brièvement la littérature qui souligne le lien entre la présence d'une macrocéphalie au cours des premières années de vie et les troubles neurodéveloppementaux.

La macrocéphalie et les troubles neurodéveloppementaux

Les troubles neurodéveloppementaux comportent des altérations du développement du système nerveux qui vont se manifester précocement comme déficits ou retards dans un ou plusieurs domaines comme la cognition, la perception, la motricité, le langage et le comportement. Ces déficits entraînent des conséquences sur le fonctionnement adaptatif de l'individu (Medicine, 2001; World Health, 2013).

Les études suggèrent que les nourrissons présentant une macrocéphalie seraient plus à risque d'être atteints par un trouble neurodéveloppemental comme la déficience intellectuelle non syndromique, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, les troubles développementaux de la coordination, les troubles du langage et le trouble du spectre de l'autisme (Courchesne et Pierce, 2005; Courchesne, Redcay, Morgan et Kennedy, 2005; Kurata et al., 2018; Piven, Elison et Zylka, 2017; Rommelse et al., 2011). Le lien entre la macrocéphalie et l'autisme a plus particulièrement été souligné, étant donné qu'un taux de macrocéphalie plus élevé a été rapporté chez la population autiste que chez les enfants neurotypiques (20% ou plus versus 2-5%) (Lainhart et al., 2006; Lainhart et al., 1997). Néanmoins, la force de ce lien est débattue et constitue encore un sujet de recherche (Campbell, Chang et Chawarska, 2014; Dinstein, Haar, Atsmon et Schtaerman, 2017; Sacco, Gabriele et Persico, 2015).

Les études qui soulignent le lien entre la macrocéphalie et le trouble du spectre de l'autisme émettent l'hypothèse que la macrocéphalie n'est pas nécessairement présente à la naissance, mais qu'elle va plutôt se manifester vers la fin de la première année de vie (Girault et Piven, 2020; Hazlett et al., 2017; Nordahl et al., 2011; Piven et al., 2017). De même, il a été proposé que l'apparition de la macrocéphalie serait précédée par des altérations sensorimotrices et attentionnelles qui vont affecter le processus de raffinement neuronal dépendant de l'expérience et de l'apprentissage (Piven et al., 2017). C'est pourquoi une meilleure compréhension du lien entre la macrocéphalie et l'apprentissage sensoriel durant la première année de vie, devient indispensable. La suppression neuronale et la détection du changement comme indicateurs de la capacité de codage prédictive (apprentissage sensoriel) constituent des outils pertinents pour l'exploration de ce lien.

La macrocéphalie comme trait isolé

Comme mentionné précédemment, l'impact de la macrocéphalie sur le neurodéveloppement a été principalement évalué chez les populations atteintes d'un trouble neurodéveloppemental. Or, peu d'études se sont penchées sur l'effet que ce trait pourrait avoir dans la population générale. En effet, à notre connaissance, seulement une étude a évalué la valeur prédictive de la trajectoire anormale de croissance du périmètre crânien durant la première année de vie pour le développement cognitif et le tempérament de l'enfant à l'âge de deux ans (Dupont et al., 2018). Les résultats de cette étude ont démontré que, chez les garçons, une croissance cérébrale augmentée est prédictive d'une diminution des habiletés de communication exprimées en matière de traits du tempérament, plus précisément, moins d'extroversion a été observée dans ce groupe. Ce résultat suggère que l'étude de la macrocéphalie chez la population générale mérite plus d'attention. Pour cette raison, dans le cadre de cette recherche, nous nous intéressons à évaluer et à comparer l'activité cérébrale entre deux groupes de nourrissons en bonne santé, un groupe avec un périmètre crânien normal et un groupe avec un périmètre crânien augmenté (macrocéphalie), et ce, à partir des indices électrophysiologiques sensibles aux altérations du neurodéveloppement comme la complexité du signal EEG à l'état de repos et les réponses cérébrales du codage prédictif (suppression neuronale et détection du changement).

Dans le chapitre suivant, nous introduisons le concept de complexité cérébrale, ainsi que les méthodes développées pour son étude.

Chapitre 5 – Le cerveau comme un réseau complexe.

Complexité du cerveau et complexité du signal EEG.

Le cerveau a été conceptualisé comme un réseau ou système complexe dont l'organisation structurelle et fonctionnelle se caractérise par une activité à plusieurs échelles spatiales (moléculaire, cellulaire) et temporelles (rythmes cérébraux) (Bassett et Gazzaniga, 2011). Cette activité s'intègre dans un système modulaire hiérarchique caractérisé d'une part par une activité locale entre les structures neuronales plus proches et d'autre part par le transfert d'information entre les régions plus lointaines grâce à l'établissement de différents réseaux neuronaux (Stam, 2014). En outre, le cerveau est un système dynamique capable de se réorganiser et de s'ajuster aux demandes changeantes de l'environnement. Comme résultat de ces propriétés, des complexes patrons de réponse neuronale sont constamment générés dans le cerveau (McIntosh, Kovacevic et Itier, 2008; Stam, 2005, 2014). Cette activité neuronale peut être capturée à l'aide de l'EEG sur le scalp. Effectivement, il a été proposé que le degré de complexité du signal EEG refléterait la complexité de l'activité neuronale sous-jacente (Bosl, Tager-Flusberg et Nelson, 2018; Janjarsjitt, Scher et Loparo, 2008).

Dans le but d'analyser la complexité du signal EEG et de mieux saisir les interactions complexes qui ont lieu constamment dans le cerveau, des méthodes non linéaires ont été proposées, car celles-ci s'ajustent mieux aux systèmes dynamiques complexes (Stam, 2005). Certaines de ces méthodes se centrent sur la quantification de la régularité ou prévisibilité des patrons d'activité EEG, de telle manière que plus le signal est irrégulier ou imprévisible, plus il est considéré comme complexe. Au contraire, plus le signal est régulier et prévisible, moins il est considéré comme complexe. Or, la notion de complexité du signal EEG se situe comme une activité intermédiaire entre le désordre (activité complètement aléatoire) et l'ordre (Stam, 2005).

Les mesures de la complexité sont interprétées comme indicateurs de la capacité du cerveau à explorer différents états ou réseaux fonctionnels (Costa, Goldberger et Peng, 2002, 2005; Wang et al., 2018). Cette capacité de transition entre différents états fonctionnels lui permettrait de mieux traiter l'information et s'adapter aux changements de l'environnement. En revanche, une

diminution ou une perte de complexité serait associée à un dysfonctionnement du système (Costa et al., 2002, 2005; Wang et al., 2018).

À la lumière des différentes méthodes développées afin de quantifier la complexité du signal, nous nous concentrerons sur l'entropie.

L'entropie comme mesure de la complexité du cerveau.

La notion d'entropie fait référence au degré de désordre ou à la nature aléatoire d'un système, de telle sorte que le degré maximal d'entropie serait observé dans un système complètement aléatoire. L'extrême opposé serait représenté par l'ordre et la régularité. Étant donné que dans les signaux physiologiques comme le rythme cardiaque ou l'EEG, une augmentation de la régularité a été associée à une condition pathologique (Costa et al., 2005; Pincus, 2006), des algorithmes basés sur l'identification de la régularité ou l'irrégularité d'une série temporelle finie (d'au moins une taille de 1000 points du signal) ont été développés afin de mesurer l'entropie et de faire des inférences sur le fonctionnement d'un système. Tel est le cas de l'entropie approximative (Approximate Entropy, ApEn) proposée par Pincus (Pincus, 1991, 2006; Wang et al., 2018). Cet algorithme consiste à mesurer la probabilité que dans une série temporelle deux motifs consécutifs d'une longueur « m » soient identiques, et ce, avec une tolérance de variation « r ». La valeur de « m » est souvent établie comme 2, c'est-à-dire qu'on va chercher des motifs identiques contenant deux points consécutifs de la série temporelle, tandis que « r » constitue une fraction de l'écart-type du signal de l'individu. La valeur de « r » varie dans la littérature scientifique en fonction de facteurs comme la qualité du signal et la taille d'une série temporelle (Wang et al., 2018). Dans la recherche développementale, la valeur de « r » est souvent située comme 0.5 (Heisz et McIntosh, 2013; Lippe, Kovacevic et McIntosh, 2009; McIntosh et al., 2008; Mišić, Vakorin, Paus et McIntosh, 2011; Miskovic, Owens, Kuntzelman et Gibb, 2016).

Comme résultat de cet algorithme, les valeurs plus élevées d'ApEn indiquent la présence de plus d'irrégularité dans la série temporelle et par conséquent, plus de complexité (Pincus, 2006). Cependant, Richman et Moorman ont noté que l'ApEn était sensible à la taille de la série temporelle et susceptible à des inconsistances. Pour cette raison, ils ont introduit une variation au calcul, ce qui donne naissance à l'entropie d'échantillonnage (Sample Entropy, SampEn)

(Richman et Moorman, 2000). Les auteurs ont ajouté l'analyse de motifs de longueur « $m+1$ » au calcul, de telle sorte que l'entropie d'échantillonnage fait référence à la probabilité que deux motifs de longueur « m » qui sont identiques soient toujours identiques lorsqu'on ajoute un point consécutif (motifs de longueur « $m+1$ »). La SampEn serait plus consistante et moins sensible à la taille d'une série temporelle (Richman et Moorman, 2000).

Néanmoins, Costa et collaborateurs (2002, 2005) remarquent qu'autant dans l'ApEn que dans la SampEn, les valeurs plus élevées de désordre, associées à plus d'entropie, ne vont pas nécessairement correspondre à des niveaux de complexité plus élevés, car la valeur maximale d'entropie représente un système complètement aléatoire. Afin d'aborder ce problème, les auteurs proposent l'entropie multiéchelle (Multiscale Entropy, MSE), algorithme qui comprend l'application de la SampEn sur plusieurs échelles, en suivant une procédure appelée de grainage grossier (coarse graining procedure en anglais). La procédure de grainage grossier consiste à rééchantillonner la série temporelle originale (Figure 1). En effet, la première échelle correspond à la série temporelle originale. Ensuite, la deuxième échelle réduit le signal à la moitié en rassemblant tous les deux points successifs de la série temporelle dans leur moyenne, et ce sans chevauchement. Ce processus se poursuit en réduisant la série temporelle à chaque échelle en rassemblant dans leur moyenne le nombre de points correspondant à l'échelle en question. Le nombre d'échelles sera déterminé par la taille de la série temporelle afin de garantir un nombre de points suffisants pour le calcul de la SampEn, car cet algorithme est calculé postérieurement sur chaque échelle (Figure 2). Cette procédure permet de différencier l'activité complètement aléatoire de la complexité, ainsi que de mieux caractériser l'activité neuronale qui a lieu à différentes échelles temporelles (Costa et al., 2002, 2005).

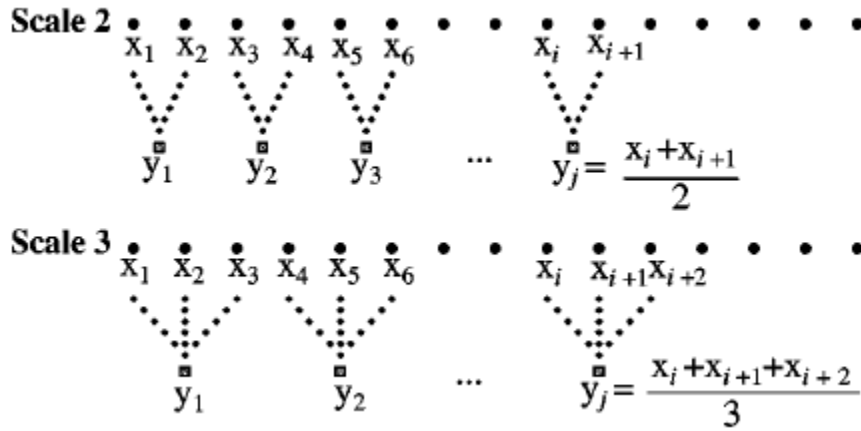


Figure 1. – Procédure de grainage grossier.

Figure tirée, avec l'accord de l'éditeur, de l'article publié dans *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 71: 021906. Madalena Costa, Ary L Goldberger, C-K Peng. Multiscale entropy analysis of biological signals. Page 4. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.71.021906>. Copyright (2005) by the American Physical Society.

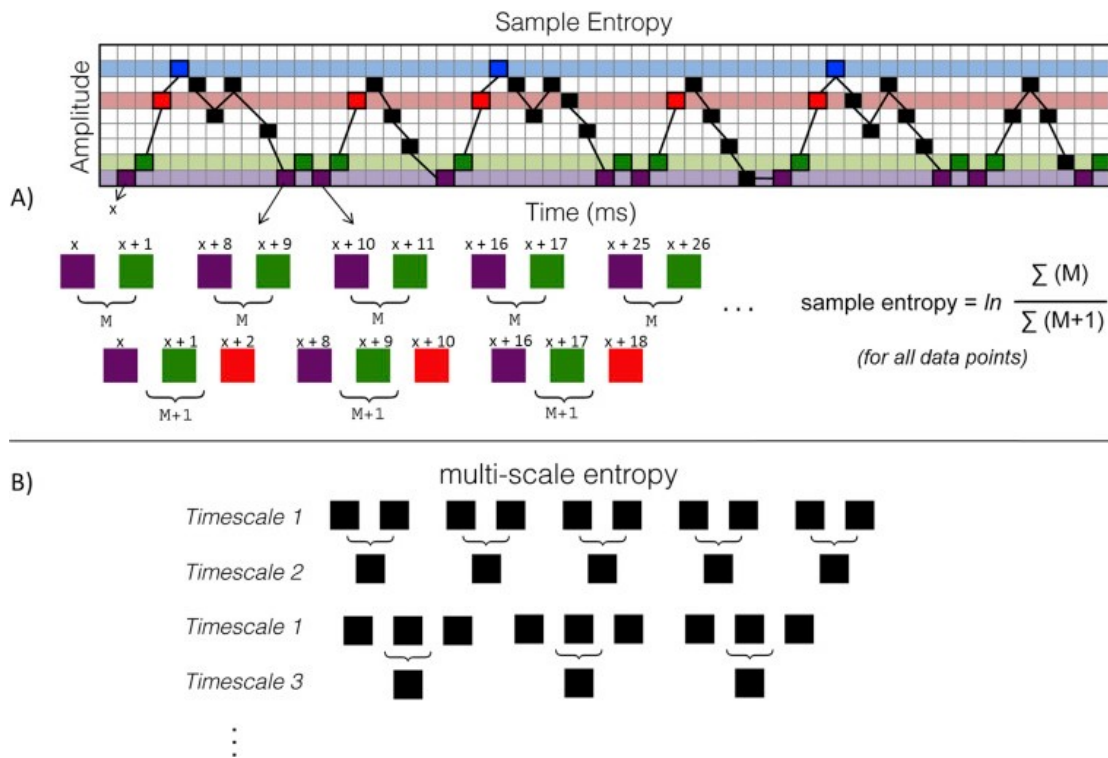


Figure 2. – Calcul de l'entropie multiéchelle.

Figure tirée, avec l'accord de l'éditeur, de l'article publié dans Neuroimage. Grundy JG, Anderson JAE, Bialystok E. Bilinguals have more complex EEG brain signals in occipital regions than monolinguals. 2017 Oct 1; 159:280-288. Copyright (2017) Elsevier. Figure inspirée de la Figure 1 de l'article publié dans Neuroimage. Heisz JJ, Shedden JM, McIntosh AR. Relating brain signal variability to knowledge representation. 2012 Nov 15;63(3):1384-92. Copyright (2012) Elsevier. L'accord de l'éditeur a été également obtenu. La figure illustre le calcul de l'entropie d'échantillonnage (A) et la procédure de rééchantillonnage pour le calcul de l'entropie multiéchelle (B).

Dans le cadre de cette recherche, nous utilisons l'entropie multiéchelle (MSE) pour évaluer la complexité chez le nourrisson. À cet égard, dans la section suivante, nous faisons état de l'étude de la complexité du signal EEG dans le contexte du neurodéveloppement.

La complexité du signal EEG et le neurodéveloppement.

Il a été proposé que la complexité du signal EEG peut révéler des informations pertinentes sur l'organisation structurelle et fonctionnelle du cerveau, ainsi que sur sa capacité de réorganisation pour devenir plus flexible et s'adapter aux demandes environnementales (McIntosh et al., 2014; Meyer-Lindenberg, 1996). Effectivement, bien que la littérature soit encore limitée, les évidences disponibles démontrent que le degré de complexité augmente avec le neurodéveloppement (Lippe, Kovacevic, et al., 2009; Meyer-Lindenberg, 1996; Vakorin, Lippé et McIntosh, 2011). Plus particulièrement, l'augmentation graduelle de la complexité cérébrale durant la première année de vie a été documentée. Par exemple, dans une étude pilote, Hasewaga et ses collègues ont suivi longitudinalement une petite cohorte de cinq bébés en bonne santé à partir de l'âge d'un mois et jusqu'à 36 mois avec une évaluation mensuelle de la complexité à l'état de repos. À l'aide de la MSE, ils ont observé une augmentation générale de la complexité avec l'âge; toutefois, ils ont aussi noté une augmentation plus marquée de la complexité sur les échelles temporelles plus

grossières (échelles 16 à 20) de 1 à 15 mois, ce qui souligne les importants changements développementaux qui ont lieu durant cette période (Hasegawa et al., 2018).

En outre, les études suggèrent que les mesures de complexité sont sensibles aux facteurs de risque qui peuvent affecter le neurodéveloppement. Par exemple, une diminution de la complexité a été rapportée chez un groupe de nourrissons prématurés en comparaison avec un groupe de nourrissons nés à terme (Janjarasjitt et al., 2008). De même, une diminution de la complexité durant la première année de vie a été rapportée chez les nourrissons à risque de développer un trouble du spectre de l'autisme (Bosl, Tierney, Tager-Flusberg et Nelson, 2011).

Dans ce contexte, il semble raisonnable d'évaluer l'impact que la macrocéphalie comme trait isolé pourrait avoir sur la complexité du signal EEG, mesurée à l'aide de la MSE, durant la première année de vie. Nous présenterons ensuite la justification, les objectifs et les hypothèses de cette thèse.

Chapitre 6 – Justification, objectifs e hypothèses.

Justification

Bien que la suppression neuronale et la détection du changement aient été étudiées chez les nourrissons, la plupart des études se concentrent sur le lien entre ces réponses et un domaine cognitif particulier comme le langage ou la perception. De même, rarement les deux processus ont été étudiés simultanément et à l'aide de différentes techniques d'analyse du signal EEG, comme la technique des ERPs et la technique des oscillations cérébrales (puissance spectrale et cohérence de phase). Donc, les résultats de cette étude permettront une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à ces réponses, ainsi que de son lien avec développement adaptatif du nourrisson durant la première année de vie.

En outre, cette recherche vise à évaluer pour la première fois l'impact que la macrocéphalie comme trait isolé peut avoir sur l'activité cérébrale du nourrisson durant la première année de vie. Afin de mieux caractériser cet effet, nous suivons deux étapes. Dans un premier temps, nous évaluons l'impact de la macrocéphalie sur la complexité cérébrale à l'état de repos mesurée à partir de l'entropie multiéchelle. Par la suite, nous évaluons l'effet de la macrocéphalie sur l'apprentissage sensoriel mesuré à l'aide de la SN et de la détection du changement. Actuellement, même si la littérature scientifique démontre que la taille du cerveau a un effet sur l'organisation du cerveau et sa connectivité (Changizi, 2007; Karbowski, 2003; Lewis, Theilmann, Townsend et Evans, 2013), la plupart des études sur la macrocéphalie se sont concentrées sur les populations avec une pathologie spécifique comme l'autisme. Toutefois, aucune étude n'a été réalisée chez le nourrisson au sujet de l'effet de la macrocéphalie comme trait isolé sur le fonctionnement cérébral. Ainsi, cette étude permettra de vérifier si la macrocéphalie comme trait isolé entraîne des modifications sur le plan du traitement de l'information, qui peuvent avoir un impact sur le développement cérébral du nourrisson.

Dans son ensemble, les résultats de cette recherche offriront de nouvelles évidences sur la pertinence de la suppression neuronale et de la détection du changement comme indices électrophysiologiques du neurodéveloppement et du développement adaptatif du nourrisson

durant la première année de vie. De même, l'utilisation de l'entropie multiéchelle, de la SN et de la réponse de détection du changement nous permettra d'apporter une caractérisation plus complète de l'impact de la macrocéphalie en tant que trait isolé sur le fonctionnement cérébral.

Une meilleure caractérisation de l'impact de la macrocéphalie en tant que trait isolé sur le fonctionnement cérébral peut contribuer à la compréhension des mécanismes impliqués, ainsi qu'aux interactions entre ces mécanismes et d'autres facteurs de risque qui pourraient être impliqués dans la manifestation d'un trouble neurodéveloppemental. Ceci est pertinent, car la compréhension de l'interaction entre la macrocéphalie comme trait isolé et d'autres facteurs de risque peut contribuer à l'élaboration de meilleurs outils de dépistage.

Objectifs expérimentaux e hypothèses

Caractérisation de la suppression neuronale et la détection du changement durant la première année de vie.

Article I. Infant repetition effects and change detection: Are they related to adaptive skills?

Objectif général : Caractériser les réponses électrophysiologiques de suppression neuronale et de détection du changement durant la première année de vie afin de déterminer leur valeur comme indices électrophysiologiques du neurodéveloppement et du développement cognitif et comportemental du nourrisson.

À cette fin, deux objectifs spécifiques ont été établis :

Premier objectif spécifique : Évaluer l'effet de la maturation cérébrale associée à l'âge sur les réponses de suppression neuronale et de détection du changement durant la première année de vie chez les nourrissons neurotypiques.

Hypothèse : Une augmentation de la suppression neuronale et de la réponse de détection du changement sera observée au cours de la première année de vie chez les nourrissons neurotypiques.

Deuxième objectif spécifique : Évaluer le lien entre les corrélats électrophysiologiques de l'habituation (suppression neuronale) et de la réponse à la nouveauté (détection du changement) avec les habiletés adaptatives durant la première année de vie chez les nourrissons neurotypiques.

Hypothèse : Une corrélation positive entre les habiletés adaptatives et les réponses électrophysiologiques d'intérêt (suppression neuronale et détection du changement) sera observée chez les nourrissons neurotypiques.

La SN et la détection du changement ont été mesurées à partir de la technique de potentiels évoqués auditifs et des oscillations cérébrales (puissance spectrale et cohérence de phase).

Évaluation de l'impact de la macrocéphalie sur l'entropie multiéchelle comme mesure de la complexité cérébrale.

Article II. Impact of macrocephaly, as an isolated trait, on EEG signal complexity as measured by Multiscale Entropy during the first year of life

Dans un premier temps, nous avons évalué l'impact de la macrocéphalie sur l'activité cérébrale du nourrisson à l'état de repos. Pour ce faire, nous avons utilisé l'entropie multiéchelle comme mesure de la complexité cérébrale.

Objectif : Évaluer l'impact de la macrocéphalie sur la complexité cérébrale évaluée à l'aide de l'entropie multiéchelle chez les nourrissons macrocéphales autrement neurotypiques.

Hypothèse : Si la macrocéphalie comme trait isolé est associée à des altérations du fonctionnement cérébral, une diminution de la complexité mesurée à l'aide de l'entropie multiéchelle sera observée chez les nourrissons macrocéphales autrement neurotypiques.

Évaluation de l'impact de la macrocéphalie sur la suppression neuronale et la détection du changement.

Article III. Does brain overgrowth affect sensorial learning processing during the first year of life?

Dans un deuxième temps, nous avons souhaité mieux caractériser l'effet de la macrocéphalie sur l'apprentissage sensoriel évalué à partir de la SN et de la réponse de détection du changement.

Objectif: Évaluer l'impact de la macrocéphalie sur la suppression neuronale et la détection du changement chez les nourrissons macrocéphales autrement neurotypiques.

Hypothèse : Si la macrocéphalie comme trait isolé est associée à des altérations sur le plan de l'apprentissage sensoriel, une diminution de la suppression neuronale et de la détection du changement sera observée chez les nourrissons macrocéphales.

Chapitre 7 – Article I. Infant repetition effects and change detection: Are they related to adaptive skills?

Gabriela López-Arango^{1,3}, Florence Deguire ^{2,3}, Valérie Côté^{2,3}, Fanny Barlaam³, Kristian Agbogba³, Inga S. Knoth³, Sarah Lippé^{2,3}.

¹Neurosciences Department, Montreal University, 2960, chemin de la Tour, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4; ²Psychology Department, Montreal University, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D'Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7; ³Research Center, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5.

Address correspondence to Gabriela López Arango, Research Center, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5; Sarah Lippé, Psychology Department, Montreal University, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D'Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7. Email: gabriela.lopez.arango@umontreal.ca, sarah.lippe@umontreal.ca.

Publié dans *The European Journal of Neurosciences* (2021). 54(9), 7193-7213.
<http://doi.org/10.1111/ejn.15475>.

Abstract

Repetition effects and change detection response have been proposed as neuro-electrophysiological correlates of fundamental learning processes. As such, they could be a good predictor of brain maturation and cognitive development. We recorded high density EEG in 71 healthy infants (32 females) aged between 3 and 9 months while they listened to vowel sequences [standard /a/a/a/i/ (80%) and deviant /a/a/a/a/ (20%)]. Adaptive skills, a surrogate of cognitive development, were measured via the parent form of the Adaptive Behavior Assessment System Second Edition (ABAS-II). Cortical auditory evoked potentials (CAEPs) analyses, time-frequency analyses and a statistical approach using linear mixed models (LMM) and linear regression models were performed. Age and adaptive skills were tested as predictors. Age modulation of repetition effects and change detection response was observed in theta (3-5Hz), alpha (5-10Hz), and high gamma (80-90Hz) oscillations and in all CAEPs. Moreover, adaptive skills modulation of repetition effects was evidenced in theta (3-5Hz), high gamma oscillations (80-90Hz), N250/P350 peak-to-peak amplitude and P350 latency. Finally, adaptive skills modulation of change detection response was observed in the N250/P350 peak-to-peak amplitude. Our results confirm that repetition effects and change detection response evolve with age. Moreover, our results suggest that repetition effects and change detection response vary according to adaptive skills displayed by infants during the first year of life, demonstrating their predictive value for neurodevelopment.

Key words: Adaptive skills, CAEPs, infants, learning, time-frequency analysis.

Introduction

Based on the assumption of continuity in cognitive development, some investigators have proposed habituation and novelty responses as basic and maybe fundamental infant brain processes that can be used as predictors of cognitive functioning in childhood (Bornstein and Sigman 1986; Thompson, Fagan, and Fulker 1991). However, it is unclear to this day whether these basic abilities are the sole reflection of structural and functional brain maturation or whether they are associated with cognitive and behavioural functioning. A better understanding of this relationship may constitute a key component of early detection of neurodevelopmental disorders, leading to more successful intervention.

Initially, habituation and novelty responses were assessed using behavioral paradigms, such as infants' looking time (Bornstein and Sigman 1986), sucking (Mehler et al. 1988), and heart rate (Casey and Richards 1991) during stimuli presentations. In a classic visual behavioral paradigm, a pre-experimental habituation condition induces familiarity to a specific stimulus, resulting in a decrease of looking times at the habituation stimulus. Subsequently, the familiar stimulus is presented simultaneously with a novel stimulus, resulting in longer looking times at the novel stimulus ('novelty preference') (Bornstein and Benasich 1986). Although different models have been proposed to explain these observations (Colombo and Mitchell 2009; Thompson 2009), one of the most accepted interpretations is based on the Comparator model, which posits that decreased reactivity associated with habituation involves the construction of a memory trace. In contrast, reactivation of attention to novelty reflects a comparison of the encoded mental representation against the novel stimulus, engaging infants' ability to discriminate (Kavsek 2013; Colombo and Mitchell 2009). Both responses have been suggested as a prerequisite for more complex forms of learning and cognition (Rankin et al. 2009; Colombo and Mitchell 2009). If they constitute fundamentals to cognitive development, interventions strengthening habituation and novelty detection could augment intellectual functions. To this day, moderate correlations have been reported between these behavioral measures and cognitive development (Bornstein and Sigman 1986; Thompson, Fagan, and Fulker 1991). Although behavioral research has significantly contributed to expand our comprehension regarding habituation and novelty responses,

difficulties in interpreting these behavioural measures may have mitigated the results (Aslin 2007).

Thus investigators have turned to brain imaging techniques such as functional magnetic resonance (fMRI) (Larsson and Smith 2012), functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) (Bouchon, Nazzi, and Gervain 2015; Emberson et al. 2018; Emberson et al. 2017; Emberson, Richards, and Aslin 2015), magnetoencephalography (MEG)(Recasens et al. 2015) and electroencephalography (EEG) (Garrido et al. 2009; Knoth et al. 2018; Snyder and Keil 2008) to better understand the underlying neuronal mechanism involved in repetition effects and novelty responses, and to assess their predictive values. Electroencephalography (EEG) is a non-invasive technique that allows functional evaluation of the nervous system through its excellent temporal resolution (milliseconds) (Picton and Taylor 2007). Electrophysiological correlates of habituation and novelty responses, such as repetition suppression (Turk-Browne, Scholl, and Chun 2008) and Mismatch Negativity (MMN) (Naatanen and Alho 1997), have been proposed. Auditory oddball paradigms, in which one stimulus is presented frequently (standard) and a second stimulus is presented unfrequently (deviant), have been suggested as an appropriate approach to investigate repetition suppression and change detection in infants (Dehaene-Lambertz and Dehaene 1994; Mahmoudzadeh et al. 2017).

During the first year of life, cortical auditory evoked potentials (CAEPs) morphology elicited by an oddball paradigm are mainly characterized by the P150, N250, P350 et N450 components (Kushnerenko et al. 2002; Wunderlich and Cone-Wesson 2006; Novak et al. 1989), although some differences in nomenclature and morphology can be found in developmental studies (Kushnerenko et al. 2002; Trainor 2007).

It has been reported that repetition suppression is already observed in two-three-month-old infants in response to repeated syllables (Dehaene-Lambertz and Dehaene 1994). In their study, Dehaene-Lambertz and colleagues reported the largest decrease in amplitude between the first and the second presentation of the standard stimulus in both positive peaks identified (220ms and 390ms). On the other hand, only the second peak showed a recovery to the deviant syllable, which was interpreted by the authors as evidence of the sensitivity of generators of the second

peak to phonetic discrimination. It is not possible to determine a direct relationship between a component and a process (Kushnerenko, Van den Bergh, and Winkler 2013), but the differential sensitivity of these components to repetition and change have contributed to better understand their functional significance.

The Mismatch Negativity (MMN), described in adults, has been proposed as a component that reflects change detection and discrimination (Naatanen and Alho 1997; Näätänen et al. 2007). An MMN-like component, usually termed as Mismatch Response (MMR), has also been described in infants (Cheour et al. 1998; Cheour, H.T. Leppänen, and Kraus 2000) and newborns (Cheour-Luhtanen et al. 1996; Stefanics et al. 2009). Even if differences in morphology and underlying mechanisms have been argued, the differential response to deviants and standards has been interpreted as evidence of a primitive auditory ability not only to detect acoustic deviance and change detection (Cheour-Luhtanen et al. 1996; Kushnerenko et al. 2007; Kushnerenko, Van den Bergh, and Winkler 2013; Stefanics et al. 2009), but also to learn to process patterns of sounds in a predictive manner (Háden et al. 2015, 2016; He, Hotson, and Trainor 2009a).

To our knowledge, only Snyder and Keil have explored repetition suppression with a time-frequency approach in infants, finding that greater decreases in gamma oscillations were associated with enhanced orienting to a novel stimulus (Snyder and Keil 2008). Enhancement in gamma activity in infants has been related to perceptual binding (Csibra et al. 2000) and active maintenance of object representation (Kaufman, Csibra, and Johnson 2003), both processes involved in object recognition. It is for this reason that Snyder and Keil suggest that gamma repetition suppression (RS) may underlie memory formation of object representation (Snyder and Keil 2008), supporting the view that RS is fundamental to more complex cognitive functions.

Importantly, in infants and adults, stimulus repetition has been linked not only to RS, but also to repetition enhancement (Bouchon, Nazzi, and Gervain 2015; Recasens et al. 2015). Although the underlying mechanisms remain unclear, some studies suggest that repetition enhancement reflect an incomplete recognition process and the construction of a mental representation (Bouchon, Nazzi, and Gervain 2015; Kim 2017; Segaert et al. 2013). In addition, repetition enhancement has also been thought to reflect top-down processes such as the retrieval

component involved in an implicit memory task, prediction, and learning (Kim 2017). In either case, repetition enhancement and repetition suppression seem to be complementary processes that are involved in memory trace formation (Recasens et al. 2015) and that contribute to generate more efficient neural processing (Gotts 2016; Gotts, Chow, and Martin 2012).

With respect to change detection, Ortiz-Mantilla and colleagues (2013) report an increase of oscillatory activity in lower frequency bands (2-4Hz, 4-6Hz) associated with deviant syllable detection for both native and non-native language in 6 months-old infants. Furthermore, an increase in gamma power (30-34Hz) associated with syllable discrimination only for the native language was described. The authors suggest that the increase in low-frequency oscillations may reflect the activity of connected neuronal populations and maybe information transfer across brain areas involved in syllable processing, whereas gamma activity may involve the activation of a long-term phonemic memory and/or the involuntary attentional capture by acoustic features relevant in native language (Ortiz-Mantilla et al. 2013).

In summary, repetition suppression and change detection response have been mainly explored in the context of language acquisition and object perception in infants. However, if repetition suppression and change detection responses constitute key sensory learning processes, their association with more general functioning such as adaptive skills needs further investigation.

In infants, assessment of adaptive skills is a cognitive and behavioral development surrogate which is used to describe neurodevelopmental disorders' severity levels (Bradshaw et al. 2018). Adaptive skills reflect not only maturation but also learning and social adjustment (Tassé et al. 2012). Personal independence and social responsibility are core aspects of adaptive skills. For this reason, it has been proposed that even if adaptive skills and intelligence constitute different constructs, they are strongly associated (Keith et al. 1987; Tassé, Luckasson, and Schalock 2016). However, an advantage is that adaptive skills allow us to evaluate what an infant typically does and not only what an infant is capable of doing (Harman and Smith-Bonahue 2010). This is particularly important because studies have shown that in some neurodevelopmental disorders, such as autism, alterations in adaptive skills may be observed earlier and may be more relevant than alterations in general intelligence (Bradshaw et al. 2018)._A comprehensive understanding

of the relationship between adaptive skills and the electrophysiological measures of repetition suppression and change detection could contribute to a better understanding of neurodevelopment in infants, and potentially help develop relevant predictive biomarkers.

The purpose of our study was to describe repetition suppression and change detection during the first year of life and to investigate their relationship with adaptive skills. We studied 3 to 9 months-old infants to gain insights into how repetition suppression and change detection develop. Specifically, we aimed at elucidating whether they are only associated with age or if they constitute relevant phenomena fundamental to general functioning such as adaptive behaviours. Based on developmental literature, we hypothesized that repetition suppression and change detection would be positively correlated not only with age but also with adaptive skills as a measure of cognitive and behavioral development during the first year of life. Adaptive skills were evaluated in 71 healthy infants from 3 to 9 months using the Adaptive Behavioral Assessment System-Second Edition (ABAS-II), a comprehensive age-normed caregiver-report measure of the child's skills.

Based on previous research, we assess repetition suppression and change detection through ERPs, time-frequency analyses, and inter-trial phase coherence.

Regarding ERPs response, although difficult to predict specific patterns, we expected that the P150, N250, P350 and N450 components, in terms of their amplitudes and latencies, would be sensitive to repetition suppression and change detection (Dehaene-Lambertz and Dehaene 1994; He, Hotson, and Trainor 2009a) across age and adaptive skills.

In terms of oscillations, we expected that repetition suppression and change detection in lower frequency ranges such as 3- 5Hz, would be positively correlated with age and adaptive skills, as these oscillations are thought to reflect development of learning and attentional processing (Orekhova, Stroganova, and Posikera 1999; Orekhova et al. 2006; Stroganova, Orekhova, and Posikera 1998). Finally, we expected a positive association between repetition suppression and change detection in higher frequency oscillations (more than 20 Hz) with age and adaptive skills, given that these oscillatory activities have shown to be sensitive to sensorial and cognitive development in infants (Ortiz-Mantilla et al. 2016; Snyder and Keil 2008).

Material and Methods

Participants

Seventy-one healthy infants aged between 3 and 9 months (32 females) were recruited in the Sainte-Justine Mother and Child University Hospital Center in Montreal. Families were recruited in the post-partum department and re-contacted later. Inclusion criteria were: healthy full-term infants (>37 weeks gestation), infants without neurologic impairments, pregnancy and delivery without complications, infants who passed a hearing screening done routinely at Sainte-Justine Hospital, and with parents willing to participate. Exclusion criteria were: pregnancy or delivery complications, infants admitted to neonatal intensive care, other severe illness or born prematurely (<37 weeks gestation). Medical and developmental history were obtained via an in-house questionnaire completed by the parents. Written informed consent was obtained from the parents prior to the experiment and the protocol was approved by the ethics, scientific and administrative Committee at the Sainte-Justine's Hospital Research Center.

Stimuli and procedure

We used an auditory task adapted from Basirat and colleagues (Basirat, Dehaene, and Dehaene-Lambertz 2014) to investigate learning of a standard sequence including a local deviant /a/ /a/ /a/ /i/. Basirat and colleagues showed that infants' brains are able to dissociate two levels of novelty processing in temporal sequences, which is in accordance with the hierarchical Bayesian framework of child development proposing that learning in infants involves feed-forward circuits where low level processes guide top-down processes. Thus, we expect that developmental changes would be more clearly revealed with this paradigm.

The task involves two phases: a learning and a test phase. The goal of the learning phase was to familiarize infants with the standard stimuli. Thus, the learning phase consisted of 16 standard sequences of three presentations of the vowel /a/ followed by the vowel /i/ (/a/a/a/i/)(Basirat, Dehaene, and Dehaene-Lambertz 2014). The experimental phase consisted of 80 (80%) presentations of the standard sequence interspersed by 16 presentations (20%) of the deviant sequence /a/a/a/a/. A deviant sequence was always followed by a standard sequence. Sequences following the deviant were excluded from analysis (16 sequences).

In order to capture attention and maximize infant's collaboration, auditory stimuli were matched with pictures of a female or male face showing the mouth movements associated with the pronunciation of each vowel. Although we acknowledge that auditory processing is enhanced and facilitated by our visual support, this procedure allowed us to ensure the same experimental conditions across participants.

Female and male versions of the sequences were alternated. The same face (female or male) was presented throughout a trial (standard or deviant sequence) as illustrated in Figure 1. A fixation point was shown at the beginning of the task (500ms) and in between of learning and test phase (1700ms). Sequences were not separated by an intertrial interval.

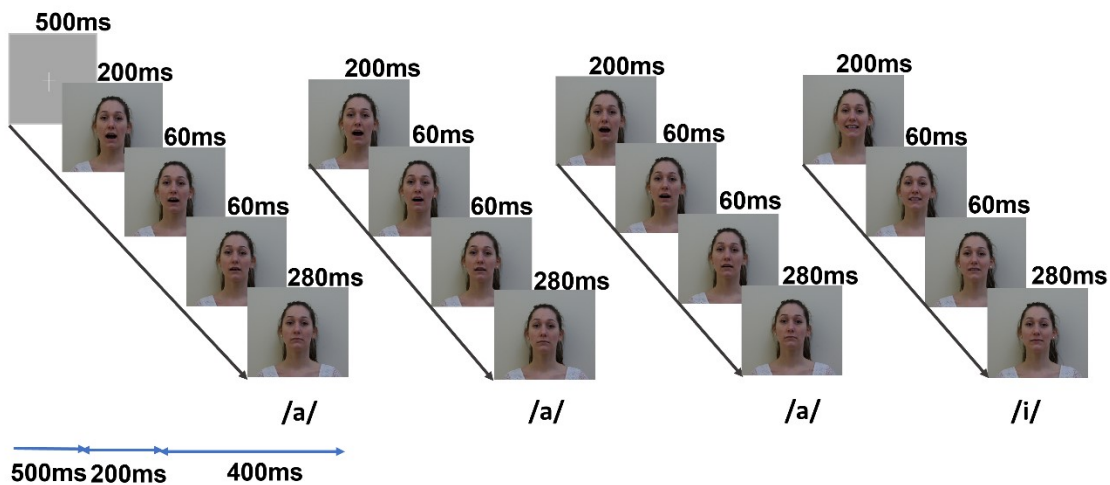


Figure 1. – Experimental paradigm.

One trial consisted of a sequence of three times the vowel /a/ followed by a local deviant /i/ (standard sequence) (80 times) or a global deviant /a/ (deviant sequence) (16 times). Auditory presentations were supported by visual images (faces pronouncing the vowels). Mouth movement consisted of four frames: 1) mouth synchronously open with each vowel sound onset (200ms), 2) partially open mouth (60ms), 3) mouth semi-closed (60ms) and 4) mouth closed (280ms). Auditory stimuli were only presented during the first 200ms of each sequence.

Auditory stimuli were presented at comfortable sound intensity (70db) via two speakers placed at each side of the infant, 30cm from the infant's ears. Visual stimuli were presented on a Tobii T120 Eye Tracking screen with 1024 x 1280-pixel resolution. A Tobii T120 eye tracker system was used to monitor infant gaze during the experiment. A calibration was done before the experiment started. Infants were seated on their parent's lap facing the screen at 60 cm distance from their eyes. The experiment was conducted in a dark soundproof Faraday cage. A research assistant remained in the room to assure the infant's and parent's comfort and to encourage the infant to look at the screen when necessary.

Adaptative Skills

The Adaptative Behavioral Assessment System-Second Edition (ABAS-II)(Oakland and Harrison 2011), parent form (ages 0-5, French-Canadian version), was used to evaluate adaptative skills. The ABAS provides composite scores for three adaptive functioning domains (conceptual, social and practical) and the General Adaptative Composite Score (GAC) that corresponds to a global score. The conceptual domain explores communication and self-direction skills; the social domain includes social and leisure skills; the practical domain explores self-care, health, and safety (Harman and Smith-Bonahue 2010).

The ABAS-II has shown to be a reliable and valid instrument for assessing adaptive skills in typical and clinical populations (Oakland and Harrison 2011; Kirchner, Martens, and Andridge 2016; Waisbren, He, and McCarter 2015; Yarnell et al. 2015).

EEG Acquisition

EEG was recorded continuously using a 128 electrodes dense array system (Electrical Geodesics System Inc., Eugene, OR, USA). EEG data were digitized and processed at a sampling rate of 1000 Hz using the vertex electrode (Cz) as an online reference and an online bandpass (anti-aliasing) filter of 0.1-500Hz (Nyquist frequency) was applied. Signals were acquired by a G4 Macintosh computer using NetStation EEG Software (Version 4.5.4). Impedances were kept below 40k Ω (Turker 1993).

EEG Artifact Elimination

Pre-processing was performed using MATLAB (R2018b) and the EEGLab toolbox (version 14_1_2). Data were filtered with a 0.5 Hz high-pass filter, and a 60Hz notch filter. Twenty-eight electrodes containing muscular artefacts placed around the neck and face were excluded. The remaining noisy electrodes were removed using a semi-automatic procedure: electrodes with a total standard deviation higher than 200 μV and lower than 2 μV were automatically removed; electrodes with sporadic behavior were manually removed during subsequent visual inspection. Data were re-referenced to the average reference. An Independent Component Analysis (ICA, runica algorithm) was used to remove ocular artifacts (eye movement artifacts and blinks).

Epochs consisting of 3500ms were obtained from the continuous EEG data (-1000 to 2500ms relative to the onset of the first vowel in each trial). Artifact rejection was performed semi-automatically: epochs containing abnormal values (200 -200 μV) were tagged and artifacted segments were manually removed during subsequent visual inspection, accounting for all remaining artifacts (movement etc.). Artifact rejection was performed per trial to assure an equal number of artifact-free segments for each /a/. The mean number of artifact-free trials available for analysis was 40.7 (SD = 14.8; range: 14-79) for each /a/ presentation of the /a//a//a/ sequence and 35.8 (SD=13.05; range: 12-62) for the local deviant /i/.

Repetition effects and change detection response were assessed only with respect to the standard sequence (/a//a//a//i/).

Time-Frequency analysis

For time-frequency decomposition, the signal was epoched from 0 to 600 ms for each stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.

Our analyses were focused on auditory processing, thus we selected central and frontal electrodes based on previous literature showing that auditory responses are centrally and frontally distributed (Chen, Peter, and Burnham 2016; Dehaene-Lambertz and Dehaene 1994; Trainor 2007). Further, developmental research has shown that maturational changes in auditory repetition suppression and change detection responses are mainly observed in central and frontal

regions(Chen, Peter, and Burnham 2016; Emberson et al. 2017; He, Hotson, and Trainor 2009a; Doeller et al. 2003). We also included right and left frontal regions to investigate possible maturational changes in lateralization (Dehaene-Lambertz and Dehaene 1994; Dehaene-Lambertz et al. 2010). Four regions of interest (ROI) were defined: left frontal (6 channels: E19, E20, E23, E24, E27, E28), right frontal (6 channels: E3, E4, E117, E118, E123, E124), frontocentral (5 channels: E5, E6, E12, E13, E112) and central (5 channels: E7, E31, E55, E80, E106). To illustrate the exact location of ROIs on the Geodesics 128 electrode net, a figure is provided in the Supporting Information (see Supplementary Figure S1).

A mean value was computed on all electrodes defining each ROI using MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA). To avoid overlapping between trial segments and to extend our signal segments ensuring an optimal number of points to apply the Morlet's wavelet transform, a padding technique was performed, in which the first spectral power value of each segment was added for the 600ms period before and the last spectral power value for the 600ms after the segment, thus increasing its length (1800ms). A complex Gaussian Morlet's wavelet transform was performed to obtain time-frequency power of the signal. (Tallon-Baudry and Bertrand 1999) and their representation as Event Related Spectral Perturbation (ERSP) plot. We provide and describe the equation performed for the Complex Morlet's wavelet transform and the equation applied to obtain the ERSP plots in the Supporting Information (see Supplementary Eq.S1 and Supplementary Eq. S2). ERSP shows changes in EEG spectrum induced by the stimuli presentation at each frequency (Makeig 1993). ERSP were computed for each trial, and then averaged across trials. Finally, a grand mean was computed across subjects and for each ROI.

A baseline was obtained by computing mean values of spectral power for the four presentations of the standard sequence at each frequency band (600ms) ERSP plots. Then, the baseline was subtracted from each presentation time-frequency plot. ERSP plots show mean log deviations from baseline power, averaged across participants (See Supplementary Fig. S5 for an illustration of ERSP plots with their corresponding Grand Average ERPs waveforms per stimulus of the standard sequence).

The intertrial phase locking values (ITPLVs), which measure how consistently the phase at different frequency bands locks to stimulation presented across trials (Tallon-Baudry and Bertrand 1999; Tallon-Baudry et al. 1996), were also obtained. ITPLVs are reported between 0 and 1 with 0 indicating random phase coherence across trials and 1 perfect intertrial phase coherence alignment of the neural oscillations. ITPLVs were computed for each trial, and then averaged across trials. Finally, a grand mean was computed across subjects and for each ROI.

Grand mean ITPLVs plots of the central region were used as reference to identify time-frequency windows (TFW) of interest because auditory response is usually stronger in this region (see Figure 2). Similar TFW were observed at the initial response in all our ROIs, excepting the 80-90Hz (100-200ms) TFW which was only observed in the central region, however we decided to include it for further analyses to evaluate its potential significance. We provide the ITPLVs plots for the frontocentral, left frontal and right frontal regions in the Supporting Information to show that the TFWs distribution remains highly consistent across ROIs (see Supplementary Figures S2, S3 and S4). As a result, four time-frequency windows (TFW) were identified: 1: 3-5Hz(200-500ms), 2: 5-10Hz(100-300ms), 3: 10-20Hz(100-200ms) and 4: 80-90Hz (100-200ms). The sum of all values contained in each time-frequency window was used as total spectral power value and as total ITPL value by window.

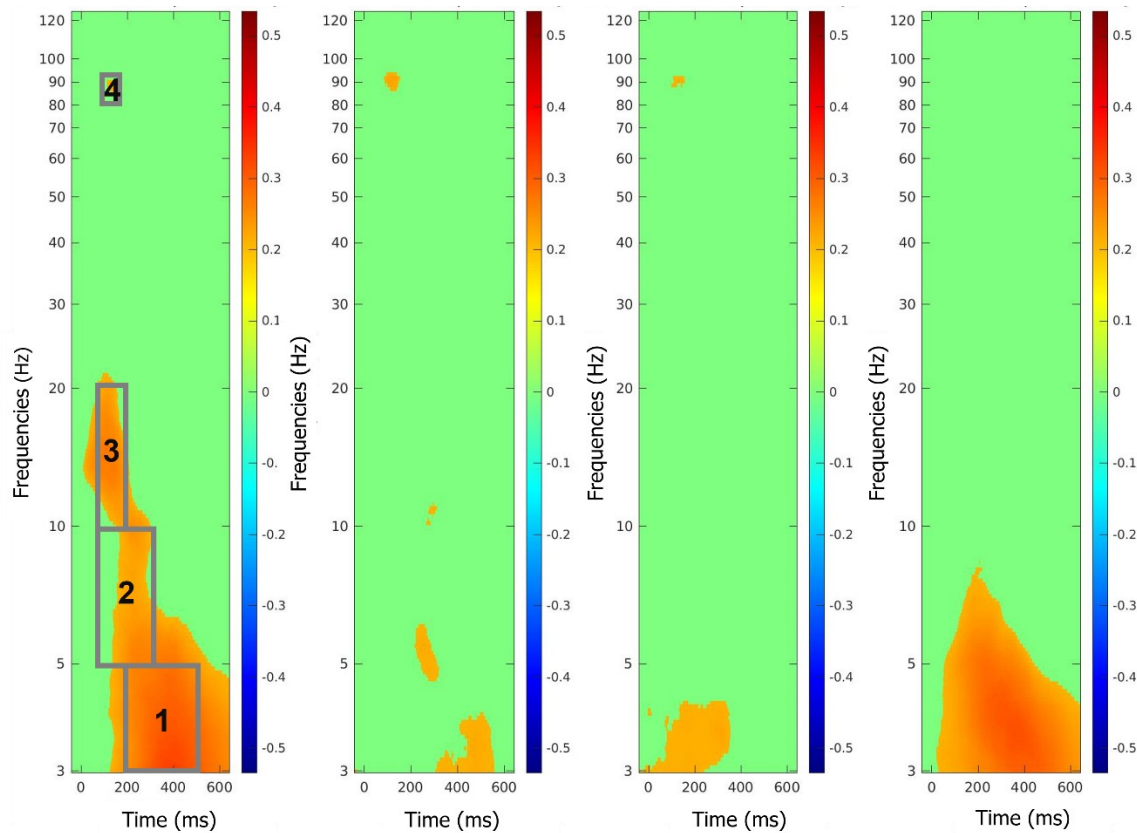


Figure 2. – Grand mean of phase locking values (PLVs) per presentation of the standard sequence in the central region.

Gray rectangles illustrate the selected time-frequency windows: 1. 3-5Hz(200-500ms), 2. 5-10Hz(100-300ms), 3.10-20Hz(100-200ms) and 4. 80-90Hz (100-200ms). The x-axis represents time, while the y-axis displays frequency. The side bar shows PLVs coded by color, with red being the strongest (i.e., most statistically significant) PLVs and green representing the time-frequency regions with no significant phase coherence

CAEPs analysis

For CAEPs detection, pretreated standard sequences (3500ms epochs) were segmented into 800ms epochs, 600ms after and 200ms before stimulus onset used as baseline. Segmented epochs were averaged independently for each stimulus presentation (/a//a//a//i/) after baseline corrections (-200 to 0ms). Peaks in responses to standard and local deviants were identified from

the grand average waveform and from the individual CAEPs. A manual detection method based on infants' literature was applied to analyze CAEPs waveforms (Chen, Peter, and Burnham 2016; Choudhury and Benasich 2011; Kushnerenko et al. 2002; Wunderlich and Cone-Wesson 2006). Individual P150 components were defined as the most positive peak within 50–250ms after stimulus onset in the waveform, N250 responses as the most negative peak within 150–350ms, P350 as the most positive peak within 250-350ms and N450 as the most negative peak within 300-550ms. With the aim to attenuate the effect of the baseline amplitude variations, amplitudes were defined using peak-to-peak measures between P150/N250, N250/P350 and P350/N450. When peak identification was doubtful, responses from all ROI were compared, and the response was compared to the grand mean averages. All measures were obtained by the same researcher (G.L.A) and validated by the principal investigator (S.L). Repetition effects and change detection response were analysed through the variation of these peak-to-peak amplitudes across presentations (/a//a//a//i/). To illustrate peak identification, we provide some examples in the Supporting Information (see Supplementary Figure S6 for an illustration of Grand Average responses at 4, 6 and 8 months and Supplementary Figure S7 for an illustration of the Grand Average ERPs waveforms per stimulus repetition (first, second and third /a/ presentation) and condition (standard vs deviant)).

Latencies were defined from stimulus onset to the highest amplitude for each component.

Latencies and amplitudes were averaged over ROI (central, frontocentral, left frontal and right frontal).

Statistical analysis

We used IBM SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) to perform linear mixed model (LMM) analyses. This approach was first used to investigate the general pattern of responses to the entire standard sequence (/a//a//a//i/) and characterise the slope across presentations (four vowels). This approach also allows us to incorporate random and fixed effects, and predictors (Harrison et al. 2018).

Firstly, a repeated measure baseline model was built to assess the changes in EEG signal (amplitude, latency, spectral power and ITPLV) with regards to stimulus presentation. EEG signal

was considered the dependent variable, whereas presentation, and ROI were placed as fixed effects into the model (4 presentations x 4 ROI). In addition, interactions between fixed effects were also considered in the model. One model was built per component and TFW.

Secondly, best model fit was evaluated by sequentially testing random intercept and random slope (Field 2009; Shek and Ma 2011). Likelihood ratio tests of the full model were assessed by a χ^2 -difference test (West 2009).

Finally, age and GAC score were sequentially added to the model as predictors. Only predictors that resulted in a significant increase in model fit compared to a reduced version of the model were retained. We corrected for multiple hypotheses testing using the Holm-Bonferroni method (Gaetano 2013; Holm 1979). Only significant adjusted p-values are reported.

Then, to further investigate whether there were significant associations between adaptive skills and the two processes of interest (repetition suppression and change detection) we performed regression analysis separately for each process, for each ROI (frontocentral, central, left frontal and right frontal) and for each adaptive functioning domain (conceptual, practical and social). Repetition suppression was calculated as the difference between the response to the second and first presentation (second – first). Change detection was calculated by subtracting the standard response from a deviant response (deviant – standard). Age and adaptive composite scores by domain (conceptual, practical and social) were entered as predictors of repetition suppression and change detection into a forward stepwise regression procedure. This model was repeated for each process and for each ROI. Bonferroni corrections were applied by model.

This sequence of analyses was performed with CAEPs (P150/N250, N250/P350, P350/N450 peak-to-peak) amplitudes and latencies (P150, N250, P350, N450), spectral power and ITPLVs.

Results

Participant characteristics

Mean age between male (5.89 ± 1.5) and female infants (5.99 ± 1.8) was not significantly different ($t(69) = -0.287, p = 0.77$). Levene's test showed that age distribution did not differ between males

and females ($F(69)=2.88$, $p=0.094$). Detailed age distribution by sex is provided in the Supporting Information (see Supplementary Table S1).

Distribution ($F(65)=2.34$, $p=131$) and mean GAC score between male (100.38 ± 13.01) and female infants (104.61 ± 18.8) were not significantly different ($t(65) = -1.09$, $p = 0.282$). Four missing values of the GAC scores were registered because parents did not complete the ABAS questionnaire (total $N=67$) (see Supplementary Table S2 for descriptive statistics of adaptive skills by domain).

CAEPs peak-to-peak amplitude (μV).

LMM.

Although distinct response patterns were observed by peak-to-peak measure, random effects were identified in all the peak-to-peak measures. Further statistical details are provided in the Supporting Information (see Supplementary Table S3 for descriptive statistics for amplitude and Supplementary Table S5 for best fit model statistics by peak-to-peak measure). We also provide topographic maps by component to illustrate their scalp distribution by stimulus presentation (see Supplementary Figure S8). We did not find significant main effects of repetition or change detection response (see Table 1); however significant interactions were observed by peak-to-peak measure.

Table 1. Fixed and random intercept and slope effects by peak-to-peak measure.

LMM (4 presentations x 4 ROI) for peak-to-peak amplitude. Age and GAC score as predictors.

Peak-to-peak	Average (SE) Intercept Amplitude	Average (SE) Slope	Average (SE) Quadratic slope	Average (SE) Random intercept	Average (SE) Random slope
P150/N250	-5.5(4.04)	3.03(3.16)	-0.55(0.61)	1.03(0.26)*	0.032(0.02)
N250/P350	3.59(3.51)	-0.2(3.5)	0.15(0.7)	2.4(0.53)*	.042(.02)*
P350/N450	-3.31(6.2)	-0.29(4.9)	0.22(0.88)	5.2(1.1)*	

Note: (SE) Standard error.

* $p < .05$

The P150/N250 peak-to-peak amplitude showed significant interactions between presentation and age, and between quadratic slope and age. In this case, older infants showed greater repetition enhancement and less change detection response (see Table 2)(coefficients are interpreted inversely because of the negative sign of the peak-to-peak measure).

Similarly, significant interactions between presentation and age, and between quadratic slope and age were also observed in the P350/N450 peak-to-peak amplitude, showing greater repetition suppression in older infants and an increase in change detection response (coefficients are interpreted inversely because of the negative sign of the component) (see Table 2).

Regarding the N250/P350 peak-to-peak measure, a significant ROI effect was found, showing greater response to the first /a/ presentation in frontal regions (frontocentral, left frontal and right frontal) compared to the central region (see Table 2). In addition, a significant interaction among ROI, quadratic slope and GAC score was found, showing infants with higher adaptive skills to have greater change detection responses in the left frontal region (see Table 2).

Table 2. Interaction coefficients by peak-to-peak measure (amplitude, μV).

LMM (4 presentations x 4 ROI) for peak-to-peak amplitude. Age and GAC score as predictors.

Peak-to-peak	Effect	Average (SE)	Corrected p value ¹
P150/N250	Presentation*Age	-0.67(.23)*	$p=0.004^*$
	Quadratic slope*Age	0.14(.04)*	$p=0.004^*$
N250/P350	ROI Frontocentral	3.28(1.17)*	$p=0.010^*$
	ROI Right frontal	ROI 3.56(1.12)*	$p=0.006^*$
	Left frontal	ROI 3.27 (0.98)*	$p=0.004^*$
	(Left frontal)*Quadratic slope*GAC	0.0129(.005)*	$p=0.010^*$
P350/N450	Presentation*Age	1.99(0.36)*	$p=0.0003^*$
	Quadratic slope*Age	-0.35(.072)*	$p=0.0003^*$

Note: (SE) Standard error.

1.Holm-Bonferroni method * $p<.05$

Regression analysis.

Repetition effect

Age was the only significant predictor for the repetition response of the N250/P350 (left frontal region) and P350/N450 (frontocentral, right and left frontal regions) peak-to-peak measures (See Table 3). However, whereas an increase in amplitude associated with repetition (repetition enhancement) with age was observed for the N250/P350 peak-to-peak, a significant decrease in amplitude (repetition suppression) with age was identified for the P350/N450 peak-to-peak (coefficients are interpreted inversely because of the negative sign of the component).

Table 3. Age and adaptive functioning domains (conceptual, practical, social) as predictors of repetition effect by peak-to-peak measure (amplitude, μV).

Age was the only significant predictor.

Component	ROI	Predictor(s)	F(df)	β	R^2
N250/P350	Left frontal	Age	$F(1, 65)=10.08$ $p=0.002^*$	$\beta_{\text{age}}=0.37$	0.134
P350/N450	Frontocentral	Age	$F(1,65)=12.69$, $p=0.001^*$	$\beta_{\text{age}}=0.40$	0.163
	Right frontal	Age	$F(1,65)=12.8$, $p=0.001^*$	$\beta_{\text{age}}=0.41$	0.165
	Left frontal	Age	$F(1,65)=13.8$, $p=<0.0001^*$	$\beta_{\text{age}}=0.42$	0.175

Bonferroni correction by model. *Adjusted $p<0.025$

Change detection response

Conceptual composite score (CCs) was the first and only significant predictor in the regression of change detection in the left frontal region, showing a positive correlation between N250/P350 peak-to-peak amplitude and CCs [$R^2= 0.095$, $F(1,65)=6.8$, $\beta_{\text{CCs}}=0.31$, $p=0.011^*$](see Figure 3). Bonferroni correction by model. *Adjusted $p<0.025$.

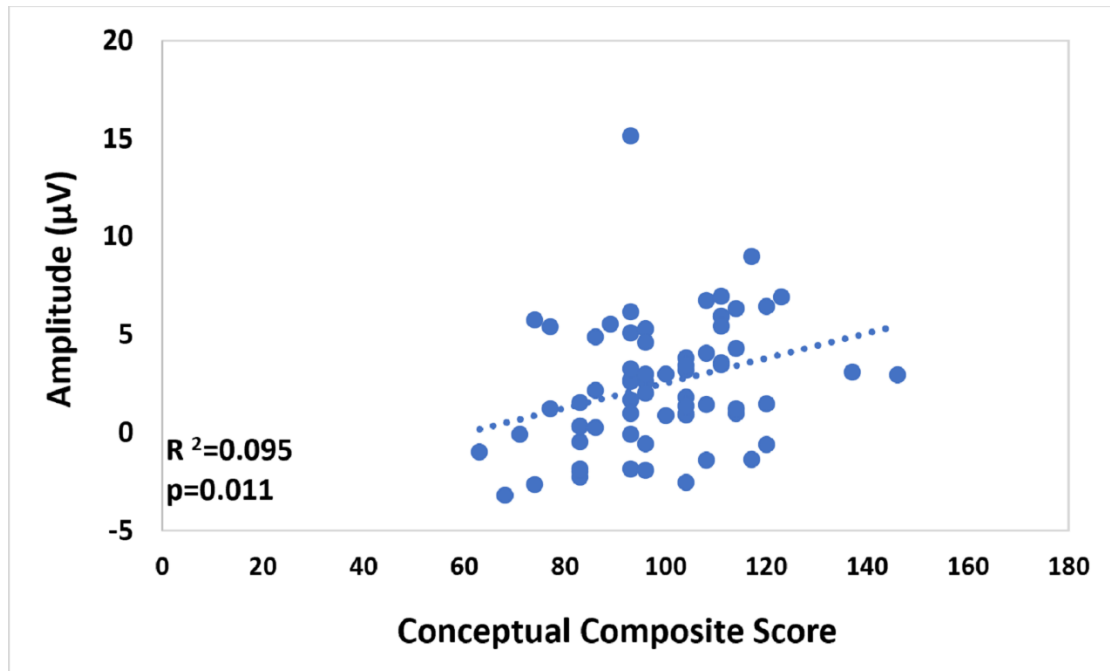


Figure 3. – Scatter plot demonstrating the relationship between conceptual composite score and change detection response for N250/P350 peak-to-peak amplitude (μV) in the left frontal region.

Infants with higher conceptual composite score showed higher change detection response in terms of N250/P350 peak-to-peak amplitude.

CAEPs Latency (ms).

LMM

A different model fit by component was observed, but random effects were identified in all the components. We provide additional statistical details in the Supporting Information (see Supplementary Table S4 for descriptive statistics for latency, Supplementary Table S6 for best fit model statistics and Supplementary Table S7 for fixed and random intercept and slope effects by component). A significant interaction between presentation and age was observed in the P150 component, showing a decrease in latency associated with repetition in older infants (see Table 4). Similarly, a significant interaction between presentation and age was also observed in the

N250 component, showing shorter latencies associated with repetition in older infants. However, an additional interaction between ROI, presentation and age showed longer latencies associated with repetition in the frontocentral region, compared with the central region, in older infants (see Table 4). Finally, the N450 component showed a significant interaction between ROI, presentation and age, showing longer latencies in the frontocentral region, compared with the central region, in older infants (see Table 4).

Table 4. Interaction coefficients by component (latency, ms).

LMM (4 presentations x 4 ROI). Age and GAC score as predictors.

Component	Effect	Average (SE)	Corrected p value ¹
P150	Presentation*Age	-4.94(1.5)*	$p=0.001^*$
	Presentation*GAC	-0.23(0.16)	$p=0.15$
N250	Presentation*Age	-12.2(5.07)*	$p=0.034^*$
	ROI(FCz)*Presentation*Age	5.4(2.3)*	$p=0.034^*$
N450	ROI(FCz)*Presentation*Age	6.7(3.2)*	$p=0.037^*$

Note: (SE) Standard error.

1. Holm-Bonferroni method * $p < .05$

Regression analysis

Repetition effect

Whereas age was the only significant predictor in the regression of repetition suppression in the left frontal region for the P150 component, showing a negative correlation between P150 latency and age [$R^2 = 0.098$, $F(1,65)=7.9$, $\beta_{age} = -0.31$, $p=0.01^*$], conceptual composite score was the first and only significant predictor in the left frontal region for the P350 component, indicating a decrease in latency with increasing Conceptual Composite Score (CCs) [$R^2 = 0.102$, $F(1,65)=7.41$, $\beta_{CCs} = -0.32$, $p=0.008^*$]. Bonferroni correction by model. *Adjusted p value $< .025$ (see Figure 4).

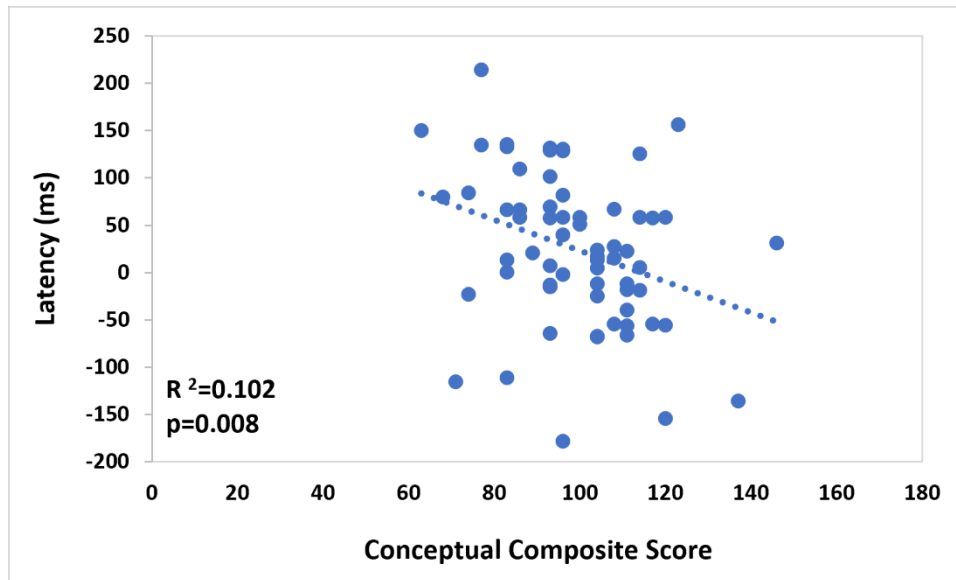


Figure 4. – Scatter plot demonstrating the relationship between conceptual composite score and repetition response (second presentation latency – first presentation latency) for P350 latency in the left frontal region.

Infants with higher conceptual composite score showed shorter P350 latency associated with the second /a/ presentation.

Change detection response

Neither age nor adaptive functioning scores were a significant predictor of change detection response in terms of CAEPs latency.

Spectral power

LMM

Our best fit was a fixed effects model with a quadratic slope and GAC score as predictor in all time-frequency windows (TFWs) (see Table 5). Main effects of repetition and quadratic slope were also observed in all TFWs (see Table 6). A significant repetition suppression effect (negative slope) was only observed in 3-5 Hz and 10-20Hz TFWs, whereas a significant change detection response (positive quadratic slope) was observed in all TFWs (see Table 6). Additionally, a

significant interaction was obtained between presentation and GAC score, and between quadratic slope and GAC score in the 80-90 Hz TFW, showing a positive repetition effect (repetition enhancement) [Average=3.8, standard error = 1.8; corrected $p < 0.038^*$] and a decrease in change detection response in infants with higher adaptive skills [Average= -0.82, standard error = 0.35; corrected $p < 0.038^*$].

Table 5. Best model fit statistics by TFW (spectral power, dB).

LMM (4 presentations x 4 ROI). Age and GAC score as predictors.

Time Frequency window	Fixed effects, quadratic slope and GAC score as predictor	Effect	df	F	corrected p value ¹
3-5 Hz 200-500ms	$\chi^2(N=71, 8) = 1156.9, p = .0001$	Presentation	(1, 371.6)	21.91	$p = 0.0002^*$
		Quadratic slope	(1, 510.02)	107.64	$p = 0.0002^*$
5-10Hz 100-300ms	$\chi^2(N=71, 8) = 1140.7, p = .0001$	Presentation	(1, 382.04)	7.83	$p = 0.005^*$
		Quadratic slope	(1, 507.5)	39.7	$p = 0.0002^*$
10-20Hz 100-200ms	$\chi^2(N=71, 8) = 1031.1, p = .0001$	Presentation	(1, 410.7)	18.7	$p = 0.0002^*$
		Quadratic slope	(1, 513.3)	35.9	$p = 0.0002^*$
80-90Hz 100-200ms	$\chi^2(N=71, 8) = 833.31, p < .0001$	Intercept	(1, 486.3)	7.8	$p = 0.03^*$
		Presentation	(1, 494.9)	8.3	$p = 0.024^*$
		Quadratic slope GAC score	(1, 501.3)	7.4	$p = 0.03^*$
		score	(1, 486.3)	5.8	$p = .0042^*$
		Presentation*GAC	(1, 494.9)	6.07	$p = 0.042^*$
		Quadratic slope*GAC	(1, 501.3)	5.5	$p = 0.042^*$

1. Holm-Bonferroni method. $*p < .05$

Table 6. Intercept and slope main effects by TFW (spectral power, dB).

LMM (4 presentations x 4 ROI). Age and GAC score as predictors.

Time frequency window	Average (SE) Intercept Power	Average (SE) Slope	Average (SE) Quadratic slope
3-5Hz (200-500ms)	882.91 (2365.39)	-3411.57(960.65)*	951.86(91.75)*
5-10Hz (100-300ms)	-1193.99(1901.78)	-1041.52(769.05)	453.48(71.92)*
10-20Hz (100-200ms)	432.98 (808.20)	-731.92(323.67)*	172.69(28.83)*
80-90Hz (100-200ms)	55.26 (153.25)	-69.15 (61.41)	14.03(5.49)*

$*p < .05$

Regression analysis

Repetition effect

Repetition effect was best predicted by age for 5-10Hz TFW in the left and right frontal regions, in both cases the positive correlation suggests an increase in power associated to the second /a/ presentation with age (see Table 7).

Age and practical composite score were both significant predictors in the regression of repetition effect for the 3-5Hz TFW in the frontocentral region, suggesting greater repetition suppression with age and practical adaptive score. Finally, conceptual, practical and social adaptive scores were significant predictors in the regression of repetition effect for the 80-90Hz frequency band (frontocentral and right frontal regions). In this case, an increase in spectral power associated with the second /a/ presentation was observed in infants with higher adaptive scores (see Table 7 and Figure 5).

Table 7. Age and adaptive skills as predictors of repetition effect by TFW (spectral power, dB).

Time Frequency window	ROI	Predictor(s)	$F(df), p$ value	β	R^2
3-5 Hz 200-500ms	Frontocentral	Age and Practical Composite score (PCs)	$F(2, 64)=5.8, p=0.005^*$	$\beta_{age} = -0.31$ $\beta_{PCsp} = -0.31$	0.155
		Age	$F(1,65)=6.8, p=0.011^*$	$\beta_{age} = 0.31$	0.095
5-10Hz 100-300ms	Left frontal	Age	$F(1,65)=6.4, p=0.014^*$	$\beta_{age} = 0.30$	0.090
	Right frontal	Age	$F(1,65)=6.4, p=0.014^*$	$\beta_{age} = 0.30$	0.090
80-90Hz 100-200ms	Frontocentral	Conceptual Composite Score (CCs)	$F(1,65)=5.9, p=0.017^*$	$\beta_{CCs} = 0.29$	0.084
		Social Composite Score (SCs)	$F(1,65)=8.6, p=0.005^*$	$\beta_{SCs} = 0.34$	0.12
	Right frontal	Social Composite Score (SCs)	$F(1,65)=6.8, p=0.011^*$	$\beta_{SCs} = 0.31$	0.095
		Practical Composite Score (PCs)	$F(1,65)=5.6, p=0.021^*$	$\beta_{PCsp}=0.28$	0.079

Bonferroni correction by model. *Adjusted $p < .025$

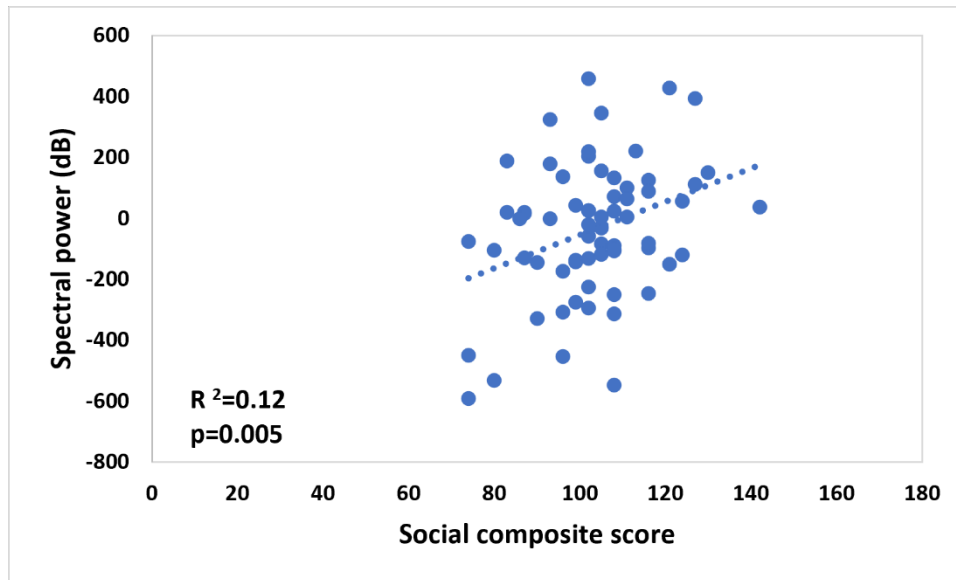


Figure 5. – Scatter plot demonstrating the relationship between Social composite score and repetition effect response (repetition enhancement) for 80-90 Hz (100-200ms) TFW in frontocentral region.

Infants with higher social composite score showed greater repetition enhancement in the 80-90 (100-200ms) TFW.

Change detection response

Age was the only significant predictor in the regression of change detection response for 3-5Hz and 5-10Hz TFWs (left frontal region). However, whereas an increase in spectral power associated with change detection in older infants was observed for 3-5Hz TFW (see Figure 6) [$R^2= 0.082$, $F(1,65)=5.8$, $\beta_{age}= 0.286$, $p=0.019^*$], a decrease in change detection response was observed for 5-10Hz TFW [$R^2= 0.122$, $F(1,65)=8.99$, $\beta_{age}= 0.349$, $p=0.004^*$]. Bonferroni correction by model.

*Adjusted $p < .025$.

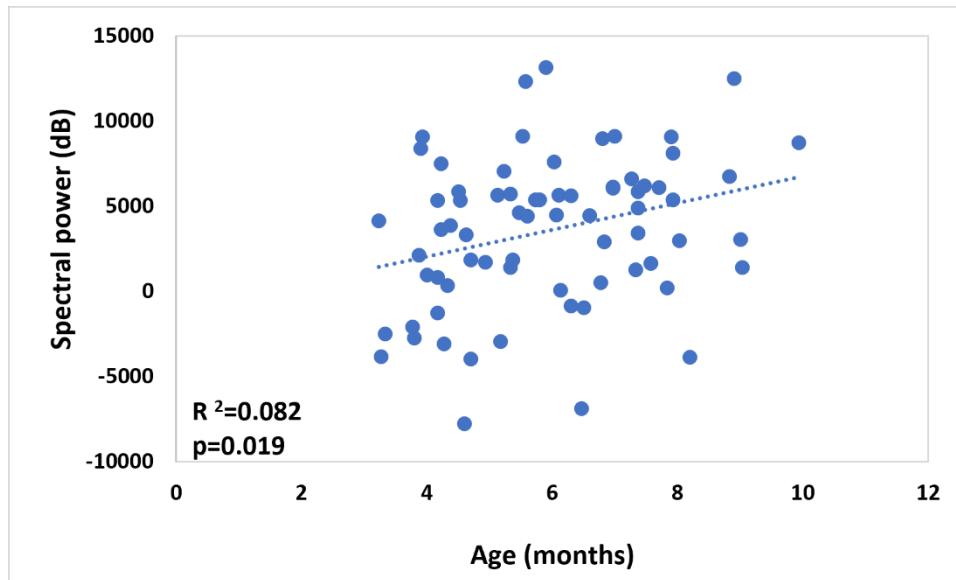


Figure 6. – Scatter plot demonstrating the relationship between age and change detection for 3-5 Hz (200-500ms)

TFW in left frontal region. Older infants showed greater change detection response in the 3-5 (200-500) TFW.

Phase locking Value (PLV)

LMM

Distinct response patterns were observed by frequency band, however random effects were observed in all frequency bands, suggesting a significant general variability across infants. We provide further details for the best fit model in the Supporting Information (see Supplementary Table S8). A significant decrease in phase locking values associated with repetition (negative slope) was observed in all frequency bands except the 80-90Hz TFW. Additionally, a significant increase in phase locking values associated with change detection response was observed in 3-5Hz, 5-10Hz and 10-20Hz TFWs (see Table 8).

Table 8. Fixed and random intercept and slope main effects by TFW (PLV).

LMM (4 presentations x 4 ROI). Age and GAC score as predictors.

Time frequency window	Average (SE) Intercept PLV	Average (SE) Slope	Average (SE) Quadratic slope	Average (SE) Random intercept	Average (SE) Random slope
3-5Hz (200-500ms)	2255.4(454.01)*	-922.22(167.69)*	159.35(16.54)*	57659.3(15552.9)*	
5-10Hz (100-300ms)	1152.47(329.69)*	-390.15(123.65)*	66.7(12.01)*	30496.96(8482.3)*	721.8(251.16)*
10-20Hz (100-200ms)	582.57(131.99)*	-185.98(47.77)*	33.28(4.38)*	582.57(131.99)*	
80-90Hz(100-200ms)	109.23(23.26)*	-5.91(7.62)		160.56(33.46)*	

* $p < .05$

Regression analysis

Repetition effect

Neither age nor adaptive functioning domain scores were a significant predictor of repetition suppression in terms of synchronisation in any frequency band.

Change detection response

Age was the first and only predictor of change detection response for the 80-90Hz TFW in the frontocentral region, showing a significant decrease in synchronisation associated with the local deviant /i/ with age [$R^2=0.136$, $F(1,65)=10.21$, $\beta_{age}=-0.37$, $p=0.002^*$] (see Figure 7). Bonferroni correction by model. *Adjusted $p < 0.025$.

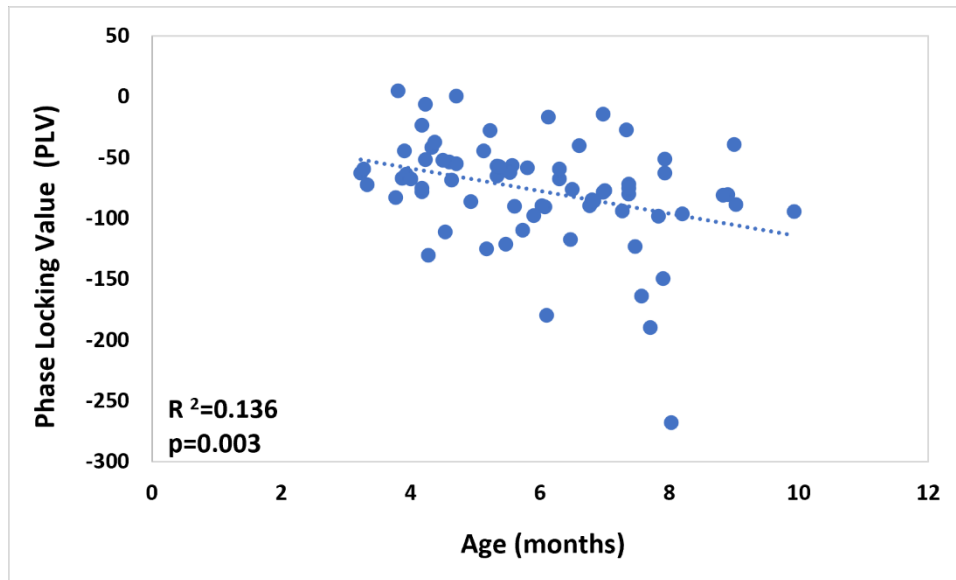


Figure 7. – Scatter plot demonstrating the relationship between age and change detection response for 80-90 Hz (100-200ms) TFW in frontocentral region.

Older infants showed lower change detection response in the 80-90Hz (100-200) TFW.

Discussion

The present study revealed how repetition suppression and change detection develop during the first year of life and whether these brain responses are only associated with age or if they constitute relevant phenomena fundamental to general functioning such as adaptive behaviours. Repetition suppression and change detection were assessed through spectral power, phase coherence and Cortical auditory evoked potentials (CAEPs).

In general, our results showed that age was significantly associated with repetition effects (repetition suppression and repetition enhancement) and with change detection response, supporting prior evidence showing the influence of cortical maturation on these responses (He, Hotson, and Trainor 2009b, 2009a; Nordt, Hoehl, and Weigelt 2016). However, adaptive behaviors also contributed to the explanation of these processes. These results suggest that the electrophysiological correlates of habituation and change detection responses are modulated, at least in part, by infants' adaptive functioning, which is in line with recent neuroscience theories that propose that early stages of learning may be shaped by or may shape adaptive behavior.

Indeed, the efficiency and the flexibility of brain networks across the lifespan have been suggested as the possible neural mechanisms underlying cognitive performance (Barbey 2018; Chai et al. 2017; Góngora et al. 2020).

In order to better understand how age and adaptive skills are associated with repetition suppression and change detection responses during the first year of life, the effect of each predictor will be discussed separately.

The association of age with repetition suppression and change detection

Repetition suppression

We hypothesized a positive association between age and repetition suppression. We confirmed our hypothesis in the 3-5Hz frequency band power, where greater repetition suppression was observed with age in the frontocentral region. This finding is in line with studies that report the involvement of 3-5Hz activity over the frontal cortex in learning and memory formation in infants (Begus and Bonawitz 2020; Begus, Southgate, and Gliga 2015). In addition, the positive correlation with age suggests that this encoding process is sensitive to brain maturation during the first year of life.

In contrast, a significant positive correlation between repetition enhancement effects and age was observed for the 5-10Hz (100-300ms) TFW (left and right frontal regions). Infant literature with visual attention paradigms has shown that disengagement from a stimulus is associated with a decrease in 3-5Hz activity and an increase in 5-10Hz activity, therefore our results may suggest that older infants are able to disengage more easily from a repeated stimulus (Xie, Mallin, and Richards 2017). In addition, some authors have proposed that anterior activity in the range of 6-8Hz in infants may correspond to the sensorimotor mu rhythm (Stroganova, Orekhova, and Posikera 1999). Although recently questioned (Zhigalov and Jensen 2020), the increase in this activity range has been proposed as a gating or an inhibitory mechanism that reduces energetic cost, avoids interference and inactivates irrelevant networks (Stroganova, Orekhova, and Posikera 1999; Klimesch 1999; Xie, Mallin, and Richards 2017). The positive correlation that we observed between repetition enhancement in this frequency band and age, might also reflect the

maturational changes in the neuronal substrate of these oscillations and maybe a more efficient gating mechanism in older infants. Finally, it is interesting to note that the response patterns observed in the 3-5Hz and in the 5-10Hz frequency bands seem to be complementary and facilitators of infant's learning processes.

In terms of ERPs, our results support our hypothesis for P350/N450 peak-to-peak amplitude in frontal regions (frontocentral, right and left frontal) where greater repetition suppression was observed with age. This result is in accordance with the strong growth of the N450 component during the second half of the first year of life that has been reported in the literature (Kushnerenko et al. 2002). On the contrary, the P150/N250 peak-to-peak amplitude showed greater repetition enhancement with age. Interestingly, although the equivalence of ERPs measures observed in children's literature is difficult to establish across different studies, a dual response between components associated with repetition (repetition suppression and repetition enhancement), for example between the first and the second negative components, have already been reported in children by Karhu and colleagues (Karhu et al. 1997). The authors proposed that the coexistence of what they called 'habituation' and 'sensitization' may be necessary for the construction of a long-term sensorial memory trace, which is similar to recent proposals that emphasize the interaction between repetition suppression (habituation) and repetition enhancement (sensitization) as complementary processes involved in sensorial memory trace formation (Kim 2017; Recasens et al. 2015). Also, a significant positive correlation between repetition enhancement effect and age was obtained for N250/P350 peak-to-peak amplitude in the left frontal region. Repetition enhancement has been thought as a complementary process to repetition suppression that contributes to different aspects of memory trace formation, mainly involving top-down processes, such as the retrieval component involved in an implicit memory task, prediction and learning (Kim 2017; Recasens et al. 2015). Thus, a likely explanation is that the N250/P350 repetition enhancement response in older infants reflects the involvement of the left region in the encoding of the second /a/ presentation not as a single unit but as part of a more complex linguistic stimulus (e.g. sequence /a/a/a/). This explanation can also be supported by the fact that this response was only observed in the left frontal region, usually involved in speech processing (Dehaene-Lambertz et al. 2010), and that repetition enhancement has been observed

when auditory patterns are recognized (Gervain et al. 2008). Taken together, our CAEP results seemingly shows general positivity of the components at the second presentation of the stimulus. Further investigation is needed to understand the functional role and the developmental patterns of these components in the context of the repetition effect.

In terms of latency, P150 and N250 components showed a negative correlation between latency associated with the repetition and age. Decrease in latency with repetition has been interpreted as a priming effect or identification process (Schacter and Buckner 1998), and its association with age may reflect an increase in processing efficiency in neuronal generators underlying these components (Gotts 2016; Gotts, Chow, and Martin 2012).

Interestingly, significant interactions among repetition, age and region were observed in the N250 and N450 components, showing longer latencies associated with repetition in the frontocentral region compared to the central region with age. A likely explanation is that longer latencies in the frontocentral region reflect a differential treatment and/or a maturational reorganisation in the underlying processing of the second /a/ presentation in older infants. In line with this interpretation, it has been suggested that developmental and functional changes may be observed as an increase in CAEPs latency in the frontal region during the first year of life (Shafer, Yu, and Wagner 2015).

Change detection

With regards to change detection and brain oscillations, a positive correlation between spectral power in the left frontal region and age was obtained for the 3-5Hz frequency band. In contrast, a negative correlation was observed for the 5-10Hz frequency band also in the left frontal region. Concordant with the literature, 5-10Hz oscillations may correspond to alpha rhythm in infants, while the 3-5Hz range has been related to theta oscillations in infants (Orekhova et al. 2006). As mentioned above, the opposite response patterns between alpha and theta oscillations have already been described in adults and infants in visual attention paradigms (Klimesch 1999; Xie, Mallin, and Richards 2017). Indeed, an increase in theta oscillations and an attenuation in anterior alpha-like waves has been related to an increase in brain arousal and attention allocation. More specifically, our results may suggest that the attenuation in left alpha rhythms and the increase

in left theta rhythms associated with change detection may be indexing an increased cortical excitability in relevant left areas involved in speech processing that facilitate greater engagement with the local deviant in older infants (Klimesch 1999; Xie, Mallin, and Richards 2017).

Finally, a negative relationship between phase coherence (PLV) and age was observed for the 80-90Hz range in the frontocentral region associated with change detection, which was an unexpected result. Gamma oscillations have been associated with several sensory and cognitive processes such as perceptual integration, object representation, memory and language processing among others (Benasich et al. 2008; Csibra et al. 2000; Gou, Choudhury, and Benasich 2011; Ortiz-Mantilla et al. 2016) and is thought to reflect the activity of local cortical networks. Based on mice research, a functional distinction between fast (65-140Hz) and slow gamma (25-50Hz) has been proposed, with fast gamma being mainly involved in memory encoding. This functional distinction has been proposed as a result of mutual inhibition dynamics between different interneuron populations (Keeley, Fenton, and Rinzel 2017) and as the mechanism underlying local integration (Colgin et al. 2009). Our findings, showing a decrease in synchronisation as a response to change detection at the 80-90Hz range with age, likely indicates encoding of the /i/ stimulus as a frequent local novel stimulus. This possible interpretation can be complementary to the positive correlation observed between the repetition enhancement in fast gamma and adaptive skills that will be discussed in the next section.

In terms of CAEPs, only P350/N450 peak-to-peak amplitude showed a positive association between change detection response and age. This result might reflect an increasing involvement of the P350/N450 generators in phonetic discrimination with age, which is in line with previous studies showing the sensitiveness of the second positive (Dehaene-Lambertz and Dehaene 1994) and negative components to phonetic processing (Ceponiene et al. 2005; Čeponienė, Rinne, and Näätänen 2002) and as mentioned above, with studies in infants describing significant increases in N450 amplitude with age during the first year of life (Kushnerenko et al. 2002).

On the contrary, a negative relationship was observed between amplitude and age for P150/N250 peak-to-peak amplitude, showing a decrease in amplitude related to change detection response with age. A likely explanation is that in younger infants the generators of these components,

which are thought to be involved in lower level sound processing (Ceponiene et al. 2005), are more active than generators of later components (P350/N450), which are still in development. On the other hand, generators of later components, mostly related to more complex phonetic discrimination processing (Dehaene-Lambertz and Dehaene 1994), may be more active in older infants(N450) and in infants with higher adaptive skills (P350), fostered by brain maturation and cognitive development.

The association of adaptive skills with repetition suppression and change detection

Repetition suppression

We also hypothesized a positive association between adaptive skills and repetition suppression. Regarding spectral power, not only was a positive correlation between repetition suppression and age observed in the 3-5Hz frequency band, practical adaptive scores also significantly improved the model, which could suggest that older infants and infants with higher adaptive skills (practical skills) display more efficient encoding process. As mentioned above, these results are in line with our hypothesis and with previous infant literature showing that low frequency activity such as 3-5Hz corresponds to theta activity and that it reflects development of learning and attentional processing (Orekhova et al. 2006; Stroganova, Orekhova, and Posikera 1998). Furthermore, frontal theta has been related to exploratory behavior (Orekhova et al. 2006) and active learning (Begus and Bonawitz 2020), which can likely explain why adaptive skills (practical skills) play an important role.

Finally, contrary to our hypothesis a repetition enhancement effect was positively correlated with conceptual, practical and social adaptive scores in frontocentral and right frontal regions in the 80-90Hz frequency band. A likely explanation is that repetition enhancement in fast gamma oscillations (80-90Hz) underlie the encoding of the sequence /a/a/a/ as a unit, involving a binding process, and that infants with higher adaptive skills perform better at this binding process (Keeley, Fenton, and Rinzel 2017). Alternatively, an increase in gamma oscillations has been reported in adults for items that match memory representations, reflecting memory access processing (Herrmann et al. 2004). In this case, enhancement in gamma oscillations may reflect that infants

with higher adaptive skills show a better match with memory representations (representation of the sequence /a/a/a/). In addition, this gamma response was observed in the frontocentral region, which is in line with studies in adults that show a positive correlation between early sensory gamma response and neuropsychological tests that measure frontal functions such as attention, learning, short-term-memory and executive functions (Karakaş, Bekçi, and Erzenin 2003). Even if the frontal lobes are not completely developed in infants, it has been suggested that these regions are already active in three-months old-infants (Basirat, Dehaene, and Dehaene-Lambertz 2014; Bristow et al. 2009). Finally, a positive association between repetition gamma enhancement and, social and practical adaptive scores was also obtained in the right frontal region, maybe suggesting that infants displaying more developed social and practical skills were more vigilant during the presentation of the /a/a/a/ sequence and considered this sequence as signal of a subsequent change. This interpretation is in line with studies positing that the right hemisphere is mainly involved in the ability to maintain the alert state (Posner and Petersen 1990). However, additional research is required to support our interpretations.

Regarding ERP components, only P350 latency in the left frontal region showed a significant negative relationship with conceptual adaptive scores, showing shorter latencies associated with repetition in infants with higher conceptual scores. Our findings suggest that whereas age explains repetition response in terms of N250/P350 peak-to-peak amplitude, cognitive adaptive skills explain P350 in terms of temporal resolution, maybe reflecting a more efficient neural processing of speech stimulus (Gotts 2016; Gotts, Chow, and Martin 2012).

Change detection response

Regarding the association between adaptive skills and change detection response, our hypothesis was confirmed by a positive correlation between N250/P350 peak-to-peak amplitude in the left frontal region and conceptual adaptive scores. In line with this result, we also found an interaction among ROI, GAC score and quadratic slope (increase in response associated with the last /i/ stimulus) with the LMM approach, showing infants with higher GAC score to have greater change detection responses in the left frontal region. Based on previous literature, showing the sensitiveness of the P350 component to phonetic discrimination in infants (Dehaene-Lambertz

and Dehaene 1994), a likely explanation is that cognitive development may foster the specialization of the P350 component generators in phonetic discrimination. This explanation is also supported by the fact that this effect was only observed in the left frontal region.

Limitations

The current study provides first evidence that repetition effects and change detection response assessed through ERPs, time-frequency analyses, and inter-trial phase coherence are modulated by adaptive skills in infants younger than one year of age. However, some limitations must be acknowledged. First, it is important to note that although our results showed significant associations in terms of p value, our effect sizes are small or medium. Second, we acknowledge that ten participants contributed with a low count of artifact-free trials, affecting our signal-to-noise ratio. However, the number of artifact-free trials was not associated with adaptive skills displayed by infants (see Supplementary Table S9 for correlation coefficients and p values) and the inclusion of this variable in our models did not contribute to the explanation of repetition effects or the change detection response (see Supplementary Table S10 for beta coefficients and p values). Third, the reduced number of global deviants did not allow us to analyse the electrophysiological response associated with the global change detection process. Finally, although we focused our analysis on specific ROIs, which contributes to reduce spatial effects by averaging channels signal, future studies should include a source location method using magnetic resonance imaging (MRI) structural data to ensure independence of ERP sources/components and, to provide more specific information on the CAEP generators. Additionally, future work should incorporate new approaches to further investigate developmental changes in connectivity, causality and brain network (graph theory) underlying repetition effects and change detection response, and their relationship with infants' cognitive and behavioral development. For example, in adults, a dynamic causal modelling approach has been successfully used to quantify experience-dependent plasticity (changes in intrinsic and extrinsic connexions) associated with repetition suppression and change detection response using EEG and a roving paradigm (Garrido et al. 2008; Garrido et al. 2009). Another possibility would be to investigate the relationship and possible causality between ERP sources/components and changes in brain oscillations in terms of spectral power and phase synchronisation. For example, using a time-

varying effective connectivity approach, a causal relationship between alpha event related desynchronization and P300 sources in a target condition has been shown (Houshmand Chatroudi et al. 2021; Peng et al. 2012). In the context of our study, it would be interesting to investigate the presence, and if it is the case, the developmental pattern of the relationship between variations in alpha oscillations and the increase in the second positivity (N250/P350) associated with the change detection response.

Conclusion

Notwithstanding that variability across participants was observed, our results suggest that the electrophysiological correlates of habituation and change detection are sensitive not only to brain structural and functional changes associated with age but also to adaptive skills displayed by infants during the first year of life. Hence, these electrophysiological responses may constitute a valuable marker of brain and cognitive development during the first year of life. Future studies with a longitudinal approach to improve the understanding of these developmental patterns are warranted.

Conflict of interest statement

The authors declare no competing financial interests.

Data accessibility

Anonymized data and details about preprocessing/analyses will be made available if requested.

Authors contributions

GLA designed the study, acquired, analyzed, and interpreted the data, drafted the initial manuscript; FD contributed in data collection and analysis; VC designed the study; FB contributed analytic tools; KA contributed analytic tools; ISK conceptualized and implemented the study and participated in data collection and analysis; SL conceptualized and designed the study, and interpreted the data; all the authors critically revised the manuscript and approved the submitted version.

Funding

This work was supported by a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Grant (DCO150GP) to SL. G.L.A was supported by a scholarship from Fonds de recherche du Québec-Nature et technologies (FRQNT).

Acknowledgements

We thank the families who participated in our study. We also thank the team at the Neurosciences of Early Development Laboratory, and former team member Caroline Dupont, for assistance during implementation, data collection and processing. Finally, we also want to acknowledge the financial support of our funding sources cited in the Funding section.

Abbreviations

CAEPs Cortical auditory evoked potentials

EEG Electroencephalography

ERPs Event Related Potentials

ERSP Event Related Spectral Perturbation

GAC General Adaptive Score

ITPLV Intertrial Phase Locking Value

LMM Linear mixed model

ROI Region of interest

RS Repetition suppression

TFW Time-frequency window

References

Aslin, Richard N. 2007. 'What's in a look?', *Developmental Science*, 10: 48-53.

- Barbey, A. K. 2018. 'Network Neuroscience Theory of Human Intelligence', *Trends Cogn Sci*, 22: 8-20.
- Basirat, Anahita, Stanislas Dehaene, and Ghislaine Dehaene-Lambertz. 2014. 'A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants', *Cognition*, 132: 137-50.
- Begus, K., and E. Bonawitz. 2020. 'The rhythm of learning: Theta oscillations as an index of active learning in infancy', *Dev Cogn Neurosci*, 45: 100810.
- Begus, K., V. Southgate, and T. Gliga. 2015. 'Neural mechanisms of infant learning: differences in frontal theta activity during object exploration modulate subsequent object recognition', *Biol Lett*, 11: 20150041.
- Benasich, A. A., Z. Gou, N. Choudhury, and K. D. Harris. 2008. 'Early cognitive and language skills are linked to resting frontal gamma power across the first 3 years', *Behav Brain Res*, 195: 215-22.
- Bornstein, Marc H., and April A. Benasich. 1986. 'Infant Habituation: Assessments of Individual Differences and Short-Term Reliability at Five Months', *Child Development*, 57: 87-99.
- Bornstein, Marc H., and Marian D. Sigman. 1986. 'Continuity in Mental Development from Infancy', *Child Development*, 57: 251-74.
- Bouchon, C., T. Nazzi, and J. Gervain. 2015. 'Hemispheric Asymmetries in Repetition Enhancement and Suppression Effects in the Newborn Brain', *PLoS ONE*, 10: e0140160.
- Bradshaw, J., S. Gillespie, C. Klaiman, A. Klin, and C. Saulnier. 2018. 'Early emergence of discrepancy in adaptive behavior and cognitive skills in toddlers with autism spectrum disorder', *Autism*: 1362361318815662.
- Bristow, D., G. Dehaene-Lambertz, J. Mattout, C. Soares, T. Gliga, S. Baillet, and J. F. Mangin. 2009. 'Hearing faces: how the infant brain matches the face it sees with the speech it hears', *J Cogn Neurosci*, 21: 905-21.
- Casey, B. J., and J. E. Richards. 1991. 'A refractory period for the heart rate response in infant visual attention', *Dev Psychobiol*, 24: 327-40.

Čeponienė, Rita, Teemu Rinne, and Risto Näätänen. 2002. 'Maturation of cortical sound processing as indexed by event-related potentials', *Clinical Neurophysiology*, 113: 870-82.

Ceponiene, R., P. Alku, M. Westerfield, M. Torki, and J. Townsend. 2005. 'ERPs differentiate syllable and nonphonetic sound processing in children and adults', *Psychophysiology*, 42: 391-406.

Chai, L. R., A. N. Khambhati, R. Ciric, T. M. Moore, R. C. Gur, R. E. Gur, T. D. Satterthwaite, and D. S. Bassett. 2017. 'Evolution of brain network dynamics in neurodevelopment', *Netw Neurosci*, 1: 14-30.

Chen, A., V. Peter, and D. Burnham. 2016. 'Auditory ERP response to successive stimuli in infancy', *PeerJ*, 4: e1580.

Cheour-Luhtanen, M., K. Alho, K. Sainio, T. Rinne, K. Reinikainen, M. Pohjavuori, M. Renlund, O. Aaltonen, O. Eerola, and R. Näätänen. 1996. 'The ontogenetically earliest discriminative response of the human brain', *Psychophysiology*, 33: 478-81.

Cheour, M., R. Ceponiene, A. Lehtokoski, A. Luuk, J. Allik, K. Alho, and R. Näätänen. 1998. 'Development of language-specific phoneme representations in the infant brain', *Nat Neurosci*, 1: 351-3.

Cheour, Marie, Paavo H.T. Leppänen, and Nina Kraus. 2000. 'Mismatch negativity (MMN) as a tool for investigating auditory discrimination and sensory memory in infants and children', *Clinical Neurophysiology*, 111: 4-16.

Choudhury, N., and A. A. Benasich. 2011. 'Maturation of auditory evoked potentials from 6 to 48 months: prediction to 3 and 4 year language and cognitive abilities', *Clin Neurophysiol*, 122: 320-38.

Colgin, L. L., T. Denninger, M. Fyhn, T. Hafting, T. Bonnevie, O. Jensen, M. B. Moser, and E. I. Moser. 2009. 'Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus', *Nature*, 462: 353-7.

Colombo, John, and D. Wayne Mitchell. 2009. 'Infant visual habituation', *Neurobiology of learning and memory*, 92: 225-34.

Csibra, G., G. Davis, M. W. Spratling, and M. H. Johnson. 2000. 'Gamma oscillations and object processing in the infant brain', *Science*, 290: 1582-5.

Dehaene-Lambertz, G., and S. Dehaene. 1994. 'Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants', *Nature*, 370: 292-5.

Dehaene-Lambertz, G., A. Montavont, A. Jobert, L. Alliol, J. Dubois, L. Hertz-Pannier, and S. Dehaene. 2010. 'Language or music, mother or Mozart? Structural and environmental influences on infants' language networks', *Brain Lang*, 114: 53-65.

Doeller, C. F., B. Opitz, A. Mecklinger, C. Krick, W. Reith, and E. Schroger. 2003. 'Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence', *NeuroImage*, 20: 1270-82.

Emberson, L. L., A. M. Boldin, C. E. Robertson, G. Cannon, and R. N. Aslin. 2018. 'Expectation affects neural repetition suppression in infancy', *Dev Cogn Neurosci*.

Emberson, L. L., G. Cannon, H. Palmeri, J. E. Richards, and R. N. Aslin. 2017. 'Using fNIRS to examine occipital and temporal responses to stimulus repetition in young infants: Evidence of selective frontal cortex involvement', *Dev Cogn Neurosci*, 23: 26-38.

Emberson, L. L., J. E. Richards, and R. N. Aslin. 2015. 'Top-down modulation in the infant brain: Learning-induced expectations rapidly affect the sensory cortex at 6 months', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112: 9585-90.

Field, A. 2009. *Discovering Statistics Using SPSS* (SAGE Publications).

Gaetano, Justin. 2013. "Holm-Bonferroni Sequential Correction: An EXCEL Calculator." In.

Garrido, M. I., K. J. Friston, S. J. Kiebel, K. E. Stephan, T. Baldeweg, and J. M. Kilner. 2008. 'The functional anatomy of the MMN: a DCM study of the roving paradigm', *NeuroImage*, 42: 936-44.

- Garrido, Marta I., James M. Kilner, Stefan J. Kiebel, Klaas E. Stephan, Torsten Baldeweg, and Karl J. Friston. 2009. 'Repetition suppression and plasticity in the human brain', *NeuroImage*, 48: 269-79.
- Gervain, J., F. Macagno, S. Cogoi, M. Pena, and J. Mehler. 2008. 'The neonate brain detects speech structure', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105: 14222-7.
- Góngora, D., M. Vega-Hernández, M. Jahanshahi, P. A. Valdés-Sosa, and M. L. Bringas-Vega. 2020. 'Crystallized and fluid intelligence are predicted by microstructure of specific white-matter tracts', *Hum Brain Mapp*, 41: 906-16.
- Gotts, S. J. 2016. 'Incremental learning of perceptual and conceptual representations and the puzzle of neural repetition suppression', *Psychon Bull Rev*, 23: 1055-71.
- Gotts, Stephen J., Carson C. Chow, and Alex Martin. 2012. 'Repetition Priming and Repetition Suppression: A Case for Enhanced Efficiency Through Neural Synchronization', *Cognitive neuroscience*, 3: 227-37.
- Gou, Z., N. Choudhury, and A. A. Benasich. 2011. 'Resting frontal gamma power at 16, 24 and 36 months predicts individual differences in language and cognition at 4 and 5 years', *Behav Brain Res*, 220: 263-70.
- Háden, Gábor P., Renáta Németh, Miklós Török, and István Winkler. 2015. 'Predictive processing of pitch trends in newborn infants', *Brain Research*, 1626: 14-20.
- . 2016. 'Mismatch response (MMR) in neonates: Beyond refractoriness', *Biological Psychology*, 117: 26-31.
- Harman, Jennifer L., and Tina M. Smith-Bonahue. 2010. 'CHAPTER 6 - The Bayley-III Adaptive Behavior Scale.' in Lawrence G. Weiss, Thomas Oakland and Glen P. Aylward (eds.), *Bayley-III Clinical Use and Interpretation* (Academic Press: San Diego).
- Harrison, X. A., L. Donaldson, M. E. Correa-Cano, J. Evans, D. N. Fisher, C. E. D. Goodwin, B. S. Robinson, D. J. Hodgson, and R. Inger. 2018. 'A brief introduction to mixed effects modelling and multi-model inference in ecology', *PeerJ*, 6: e4794.

He, C., L. Hotson, and L. J. Trainor. 2009a. 'Development of infant mismatch responses to auditory pattern changes between 2 and 4 months old', *Eur J Neurosci*, 29: 861-7.

———. 2009b. 'Maturation of cortical mismatch responses to occasional pitch change in early infancy: effects of presentation rate and magnitude of change', *Neuropsychologia*, 47: 218-29.

Herrmann, C. S., D. Lenz, S. Junge, N. A. Busch, and B. Maess. 2004. 'Memory-matches evoke human gamma-responses', *BMC Neurosci*, 5: 13.

Holm, Sture. 1979. 'A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure', *Scandinavian Journal of Statistics*, 6: 65-70.

Houshmand Chatroudi, A., R. Rostami, A. M. Nasrabadi, and Y. Yotsumoto. 2021. 'Effect of inhibition indexed by auditory P300 on transmission of visual sensory information', *PLoS ONE*, 16: e0247416.

Karakaş, Sirel, Belma Bekçi, and Ömer Utku Erzenin. 2003. 'Early gamma response in human neuroelectric activity is correlated with neuropsychological test scores', *Neuroscience Letters*, 340: 37-40.

Karhu, J., E. Herrgård, A. Pääkkönen, L. Luoma, E. Airaksinen, and J. Partanen. 1997. 'Dual cerebral processing of elementary auditory input in children', *Neuroreport*, 8: 1327-30.

Kaufman, J., G. Csibra, and M. H. Johnson. 2003. 'Representing occluded objects in the human infant brain', *Proc Biol Sci*, 270 Suppl 2: S140-3.

Kavsek, M. 2013. 'The comparator model of infant visual habituation and dishabituation: recent insights', *Dev Psychobiol*, 55: 793-808.

Keeley, S., A. A. Fenton, and J. Rinzel. 2017. 'Modeling fast and slow gamma oscillations with interneurons of different subtype', *J Neurophysiol*, 117: 950-65.

Keith, Timothy Z., Paul G. Fehrmann, Patti L. Harrison, and Sheila M. Pottebaum. 1987. 'The relation between adaptive behavior and intelligence: Testing alternative explanations', *Journal of School Psychology*, 25: 31-43.

- Kim, H. 2017. 'Brain regions that show repetition suppression and enhancement: A meta-analysis of 137 neuroimaging experiments', *Hum Brain Mapp*, 38: 1894-913.
- Kirchner, R. M., M. A. Martens, and R. R. Andridge. 2016. 'Adaptive Behavior and Development of Infants and Toddlers with Williams Syndrome', *Front Psychol*, 7: 598.
- Klimesch, W. 1999. 'EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis', *Brain Res Brain Res Rev*, 29: 169-95.
- Knoth, I. S., T. Lajnef, S. Rigoulot, K. Lacourse, P. Vannasing, J. L. Michaud, S. Jacquemont, P. Major, K. Jerbi, and S. Lippe. 2018. 'Auditory repetition suppression alterations in relation to cognitive functioning in fragile X syndrome: a combined EEG and machine learning approach', *J Neurodev Disord*, 10: 4.
- Kushnerenko, E., R. Ceponiene, P. Balan, V. Fellman, M. Huotilaine, and R. Näätäne. 2002. 'Maturation of the auditory event-related potentials during the first year of life', *Neuroreport*, 13: 47-51.
- Kushnerenko, E., I. Winkler, J. Horváth, R. Näätänen, I. Pavlov, V. Fellman, and M. Huotilainen. 2007. 'Processing acoustic change and novelty in newborn infants', *Eur J Neurosci*, 26: 265-74.
- Kushnerenko, Elena V., Bea R. H. Van den Bergh, and István Winkler. 2013. 'Separating acoustic deviance from novelty during the first year of life: a review of event-related potential evidence', *Frontiers in Psychology*, 4: 595-95.
- Larsson, J., and A. T. Smith. 2012. 'fMRI repetition suppression: neuronal adaptation or stimulus expectation?', *Cereb Cortex*, 22: 567-76.
- Mahmoudzadeh, M., F. Wallois, G. Kongolo, S. Goudjil, and G. Dehaene-Lambertz. 2017. 'Functional Maps at the Onset of Auditory Inputs in Very Early Preterm Human Neonates', *Cereb Cortex*, 27: 2500-12.
- Makeig, S. 1993. 'Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86: 283-93.

Mehler, J., P. Jusczyk, G. Lambertz, N. Halsted, J. Bertoncini, and C. Amiel-Tison. 1988. 'A precursor of language acquisition in young infants', *Cognition*, 29: 143-78.

Naatanen, R., and K. Alho. 1997. 'Higher-order processes in auditory-change detection', *Trends Cogn Sci*, 1: 44-5.

Näätänen, R., P. Paavilainen, T. Rinne, and K. Alho. 2007. 'The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review', *Clinical Neurophysiology*, 118: 2544-90.

Nordt, M., S. Hoehl, and S. Weigelt. 2016. 'The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience', *Cortex*, 80: 61-75.

Novak, G. P., D. Kurtzberg, J. A. Kreuzer, and H. G. Vaughan, Jr. 1989. 'Cortical responses to speech sounds and their formants in normal infants: maturational sequence and spatiotemporal analysis', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 73: 295-305.

Oakland, T., and P.L. Harrison. 2011. *Adaptive Behavior Assessment System-II: Clinical Use and Interpretation* (Elsevier Science).

Orehova, E. V., T. A. Stroganova, I. N. Posikera, and M. Elam. 2006. 'EEG theta rhythm in infants and preschool children', *Clin Neurophysiol*, 117: 1047-62.

Orehova, Elena V., Tatiana A. Stroganova, and Irina N. Posikera. 1999. 'Theta synchronization during sustained anticipatory attention in infants over the second half of the first year of life', *International Journal of Psychophysiology*, 32: 151-72.

Ortiz-Mantilla, S., J. A. Hämäläinen, G. Musacchia, and A. A. Benasich. 2013. 'Enhancement of gamma oscillations indicates preferential processing of native over foreign phonemic contrasts in infants', *J Neurosci*, 33: 18746-54.

Ortiz-Mantilla, S., J. A. Hamalainen, T. Realpe-Bonilla, and A. A. Benasich. 2016. 'Oscillatory Dynamics Underlying Perceptual Narrowing of Native Phoneme Mapping from 6 to 12 Months of Age', *J Neurosci*, 36: 12095-105.

Peng, W., L. Hu, Z. Zhang, and Y. Hu. 2012. 'Causality in the association between P300 and alpha event-related desynchronization', *PLoS ONE*, 7: e34163.

Picton, T. W., and M. J. Taylor. 2007. 'Electrophysiological evaluation of human brain development', *Dev Neuropsychol*, 31: 249-78.

Posner, M. I., and S. E. Petersen. 1990. 'The attention system of the human brain', *Annu Rev Neurosci*, 13: 25-42.

Rankin, C. H., T. Abrams, R. J. Barry, S. Bhatnagar, D. F. Clayton, J. Colombo, G. Coppola, M. A. Geyer, D. L. Glanzman, S. Marsland, F. K. McSweeney, D. A. Wilson, C. F. Wu, and R. F. Thompson. 2009. 'Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation', *Neurobiol Learn Mem*, 92: 135-8.

Recasens, M., S. Leung, S. Grimm, R. Nowak, and C. Escera. 2015. 'Repetition suppression and repetition enhancement underlie auditory memory-trace formation in the human brain: an MEG study', *NeuroImage*, 108: 75-86.

Schacter, D. L., and R. L. Buckner. 1998. 'Priming and the brain', *Neuron*, 20: 185-95.

Segaert, K., K. Weber, F. P. de Lange, K. M. Petersson, and P. Hagoort. 2013. 'The suppression of repetition enhancement: a review of fMRI studies', *Neuropsychologia*, 51: 59-66.

Shafer, V. L., Y. H. Yu, and M. Wagner. 2015. 'Maturation of cortical auditory evoked potentials (CAEPs) to speech recorded from frontocentral and temporal sites: three months to eight years of age', *Int J Psychophysiol*, 95: 77-93.

Shek, D. T., and C. M. Ma. 2011. 'Longitudinal data analyses using linear mixed models in SPSS: concepts, procedures and illustrations', *ScientificWorldJournal*, 11: 42-76.

Snyder, K. A., and A. Keil. 2008. 'Repetition suppression of induced gamma activity predicts enhanced orienting toward a novel stimulus in 6-month-old infants', *J Cogn Neurosci*, 20: 2137-52.

Stefanics, G., G. P. Háden, I. Sziller, L. Balázs, A. Beke, and I. Winkler. 2009. 'Newborn infants process pitch intervals', *Clin Neurophysiol*, 120: 304-8.

Stroganova, T. A., E. V. Orekhova, and I. N. Posikera. 1998. '[The theta rhythm of the infant EEG and the development of the mechanisms of voluntary control of attention in the 2nd half of the first year of life]', *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 48: 945-64.

———. 1999. 'EEG alpha rhythm in infants', *Clin Neurophysiol*, 110: 997-1012.

Tallon-Baudry, C., and O. Bertrand. 1999. 'Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation', *Trends Cogn Sci*, 3: 151-62.

Tallon-Baudry, C., O. Bertrand, C. Delpuech, and J. Pernier. 1996. 'Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human', *J Neurosci*, 16: 4240-9.

Tassé, M. J., R. Luckasson, and R. L. Schalock. 2016. 'The Relation Between Intellectual Functioning and Adaptive Behavior in the Diagnosis of Intellectual Disability', *Intellect Dev Disabil*, 54: 381-90.

Tassé, Marc J, Robert L Schalock, Giulia Balboni, Hank Bersani, Jr, Sharon A Borthwick-Duffy, Scott Spreat, David Thissen, Keith F Widaman, and Dalun Zhang. 2012. 'The Construct of Adaptive Behavior: Its Conceptualization, Measurement, and Use in the Field of Intellectual Disability', *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 117: 291-303.

Thompson, L. A., J. F. Fagan, and D. W. Fulker. 1991. 'Longitudinal prediction of specific cognitive abilities from infant novelty preference', *Child Dev*, 62: 530-8.

Thompson, Richard F. 2009. 'Habituation: a history', *Neurobiology of learning and memory*, 92: 127-34.

Trainor, Laurel. 2007. 'Event-related potential (ERP) measures in auditory development research', *Developmental Psychophysiology: Theory, Systems, and Methods*: 69-102.

Turk-Browne, N. B., B. J. Scholl, and M. M. Chun. 2008. 'Babies and brains: habituation in infant cognition and functional neuroimaging', *Front Hum Neurosci*, 2: 16.

Turker, K. S. 1993. 'Electromyography: some methodological problems and issues', *Phys Ther*, 73: 698-710.

Waisbren, S. E., J. He, and R. McCarter. 2015. 'Assessing Psychological Functioning in Metabolic Disorders: Validation of the Adaptive Behavior Assessment System, Second Edition (ABAS-II), and the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) for Identification of Individuals at Risk', *JIMD Rep*, 21: 35-43.

West, B. T. 2009. 'Analyzing longitudinal data with the linear mixed models procedure in SPSS', *Eval Health Prof*, 32: 207-28.

Wunderlich, J. L., and B. K. Cone-Wesson. 2006. 'Maturation of CAEP in infants and children: a review', *Hear Res*, 212: 212-23.

Xie, W., B. M. Mallin, and J. E. Richards. 2017. 'Development of infant sustained attention and its relation to EEG oscillations: an EEG and cortical source analysis study', *Dev Sci*.

Yarnell, C. M., Y. A. Addissie, D. W. Hadley, M. J. Guillen Sacoto, N. B. Agochukwu, R. A. Hart, E. A. Wiggs, P. Platte, Y. Paelecke, H. Collmann, T. Schweitzer, P. Kruszka, and M. Muenke. 2015. 'Executive Function and Adaptive Behavior in Muenke Syndrome', *J Pediatr*, 167: 428-34.

Zhigalov, A., and O. Jensen. 2020. 'Alpha oscillations do not implement gain control in early visual cortex but rather gating in parieto-occipital regions', *Hum Brain Mapp*, 41: 5176-86.

Chapitre 8 – Article II. Impact of macrocephaly, as an isolated trait, on EEG signal complexity as measured by Multiscale Entropy during the first year of life.

Gabriela López-Arango^{a,b}, Florence Deguire^{a,c}, Kristian Agbogba^{a,e}, Marc-Antoine Boucher^e, Inga S Knoth^a, Ramy El-Jalbout^{a,d}, Amélie Damphousse^{a,d}, Samuel Kadoury^e, Sarah Lippé^{a,c}.

^aResearch Center, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5; ^bNeurosciences Department, Montreal University, 2960, chemin de la Tour, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4; ^cPsychology Department, Montreal University, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D’Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7; ^dMedical Imaging Department, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5. ^ePolytechnique Montreal, 2500 Chemin de Polytechnique, Montréal, QC, Canada, H3T 1J4.

Corresponding authors: Gabriela López Arango, Research Center, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5; Sarah Lippé, Psychology Department, Montreal University, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D’Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7. Email: gabriela.lopez.arango@umontreal.ca, sarah.lippe@umontreal.ca.

L’article a été soumis à *Developmental Neuroscience*.

Abstract

Macrocephaly has been associated with neurodevelopmental disorders; however, it has been mainly studied in the context of pathological or high-risk populations and little is known about its impact, as an isolated trait, on brain development in general population. Electroencephalographic (EEG) signal complexity has shown to be sensitive to neurodevelopment and its alterations. We aimed to investigate the impact of macrocephaly as isolated trait on EEG signal complexity as measured by Multiscale Entropy (MSE) during the first year of life. We recorded high density EEG resting state activity of 82 healthy full-term infants, 54 control (27 girls) and 28 macrocephalic (14 girls) aged between 3 and 11 months. We used linear regression models to assess group and age effects on EEG signal complexity. Sex and brain volume measures, obtained via a 3D transfontanellar ultrasound, were also included into the models to evaluate their contribution. Our results showed significant lower complexity in macrocephalic infants and an increase in complexity with age. These findings suggest that macrocephaly as an isolated trait has a significant impact on brain activity during the first year of life.

Keywords: Macrocephaly, complexity index, entropy, infants, brain development.

Introduction

Brain development during the first year of life involves critical structural and functional changes that underlie the remarkable rapid sensorial, motor and cognitive progresses observed in this period (Chugani 1998; Wen et al. 2019). Electroencephalography (EEG), a non-invasive technique, has shown to be an excellent tool to capture these developmental changes with high temporal resolution. Additionally, in recent years a special emphasis has been placed on non-linear methods that enable the quantification of EEG signal variability or complexity, given that EEG signal is not predictable (non-linear) and reflects the activity of multiple cells at different timing during information transfer (Heisz and McIntosh 2013; Heisz, Shedden, and McIntosh 2012; Janjarasjitt, Scher, and Loparo 2008; McIntosh, Kovacevic, and Itier 2008). Thus, brain signal variability is thought to reflect the dynamic interplay between the local (segregation) and global (integration) interactions (Misić et al. 2010; Tononi, Sporns, and Edelman 1994). In normal development, an increase in EEG signal variability with age has been shown (Hasegawa et al. 2018; Lippe, Kovacevic, and McIntosh 2009; Meyer-Lindenberg 1996; Vakorin, Lippé, and McIntosh 2011) and it has been thought to reflect higher brain capacity to make the fluid and adaptive state transitions required to produce optimal cognitive and behavioral responses (McIntosh, Kovacevic, and Itier 2008).

Macrocephaly is a relatively frequent condition found in about 2 to 5% of infants' population (Jones and Samanta 2020; Tan et al. 2018). Some studies have associated this condition with neurodevelopmental disorders such as autism, given that a higher rate of macrocephaly is found in this population (20-30%) (Hazlett et al. 2017; Hazlett et al. 2005; Lainhart et al. 2006). According to this literature, macrocephalic infants later diagnosed with autism may present structural brain alterations that emerge in the latter part of the first year of life. An overabundance of synaptic connexions and a lack of pruning has been thought as possible mechanisms underlying an impaired communication between brain regions (Courchesne, Carper, and Akshoomoff 2003; Courchesne et al. 2005; Hazlett et al. 2017; Hazlett et al. 2005; Piven, Elison, and Zylka 2017). Although this hypothesis seems to be in line with studies showing a reduced degree of long-range connectivity and an enhanced local connectivity in autism (Courchesne et al. 2005; Lewis et al.

2017; Lewis et al. 2013), the strength of the association between macrocephaly and autism, and the significance of macrocephaly as an indicator of neuropathology are still under investigation.

Further, macrocephaly has been mainly studied in the context of clinical populations and less is known about its impact on general neurodevelopment. To our knowledge, only one study has reported a significant relationship between greater head circumference in infancy and temperamental traits, such as lower effortful and lower surgency/extraversion, at the age of two in neurotypical boys (Dupont et al. 2018). These results suggest that macrocephaly during the first year of life needs further investigation in general population.

In the same way, EEG signal variability has been studied in autistic population, showing infants at high risk for autism lower brain complexity (Bosl et al. 2011; Hadoush, Alafeef, and Abdulhay 2019). However, whether macrocephaly, as an isolated trait, relates to alterations in brain signal variability in neurotypical infants is unknown. To address this issue, we aimed to investigate if EEG signal complexity can be affected by macrocephaly as an isolated trait in a general infant population during the first year of life. We used multi-scale entropy (MSE) as a measure of brain complexity, which has shown to be a reliable method to quantify EEG signal variability in infants (Bosl et al. 2011; Hasegawa et al. 2018; Lippe, Kovacevic, and McIntosh 2009; Vakorin, Lippé, and McIntosh 2011). We hypothesized that if macrocephaly as an isolated trait is associated with altered brain development, less brain signal variability would be observed in macrocephalic infants. We used head circumference (HC) measures to classify our participants as control or macrocephalic according with the WHO norms. Although HC constitute the best non-invasive surrogate measurement of brain volume (Bartholomeusz, Courchesne, and Karns 2002; Boucher et al. 2018; Nguyen and Thomson 2019), we also included brain volume measures obtained via transfontanellar 3D ultrasound images.

Material and methods

Participants Characteristics

The sample consisted of 82 healthy infants aged between 3 and 12 months recruited in the Sainte-Justine Mother and Child University Hospital Center in Montreal. Families were first contacted in

the post-partum department and in the radiology department (macrocephalic infants referred for screening by their family doctor) and re-contacted later. Inclusion criteria were: healthy full-term infants (>37 weeks gestation). Exclusion criteria were: pregnancy or delivery complications, infants admitted to neonatal intensive care, infants born prematurely (<37 weeks gestation), hydrocephaly, presence of any syndromic entity or other severe illness, family risk for autism. Parents signed an informed consent approved by the ethics, scientific and administrative Committee at the Sainte-Justine's Hospital Research Center. The background information, medical and developmental history were obtained via an in-house questionnaire completed by the parents.

Infants were classified into control (n=54; 27 girls) and macrocephalic (n=28; 14 girls) groups based on head circumference (HC) measures and the World Health Organisation (WHO) reference data. The HC was measured as the largest occipital-frontal circumference. HC and brain volume measures were obtained on the same visit for the EEG acquisition. Infants with an occipitofrontal head circumference exceeding the 97th percentile were included in the macrocephalic group.

Behavioral measures

Adaptive Behavioral Assessment System

Adaptive skills were evaluated via the Adaptive Behavioral Assessment System-Second Edition (ABAS-II) (Oakland and Harrison 2011), parent form (0-5 years old, French-Canadian version) in order to ensure infants had normal development at the moment of testing. Composite scores for three adaptive functioning domains (conceptual, social and practical) can be obtained and the General Adaptive Composite Score (GAC) corresponds to a global score. Adaptive skills assess how the infant applies their developmental skills to daily living. Conceptual domain evaluates communication and self-direction skills; social domain includes social and leisure skills; practical domain explores self-care, health, and safety skills (Harman and Smith-Bonahue 2010).

Brain volume measures

Two experienced radiologist physicians acquired 3D transfontanellar ultrasound images in the coronal plane and sagittal plane (voxel size (1x1x1) mm) with a Philips EPIQ 7 system and the X6-

1 matrix-array transducer. Brain volume was calculated with a geometric-based method using a 3D ellipsoid estimation technique implemented by Boucher, et al. (2018).

Experimental procedure

Continuous EEG was recorded while infants viewed a silent video (a fragment of Baby Mozart-Baby Einstein), typically for two minutes. Infants were seated on their parent's lap, 60 cm in front of the screen. The experiment was conducted in a dark soundproof Faraday cage. The video was presented on a Tobii T120 Eye Tracking screen with 1024 x 1280-pixel resolution. A research assistant remained in the room to keep the infant comfortable and to encourage the infant to look at the screen when necessary.

EEG Acquisition

EEG was recorded continuously using a 128 electrodes dense array system (Electrical Geodesics System Inc., Eugene, OR, USA). Signal was digitized and processed at a sampling rate of 1000 Hz using the vertex electrode (Cz) as an online reference. An online bandpass (anti-aliasing) filter of 0.01-500Hz (Nyquist frequency) was applied. Signals were acquired by a G4 Macintosh computer using NetStation EEG Software (Version 4.5.4). Impedances were kept below 40k Ω (Turker 1993).

EEG Artifact Elimination

Pre-processing was performed using MATLAB (R2017b) and the EEGLab toolbox (version 14_1_1b). A high-pass band filter (0.5 Hz) and a "notch" filter (60Hz) were applied off-line. Twenty-eight electrodes containing muscular artefacts placed around the neck and face were excluded. The remaining noisy electrodes were removed using a semi-automatic procedure: electrodes with a total standard deviation higher than 200 μ V and lower than 2 μ V were automatically removed; electrodes with sporadic behavior were manually removed during subsequent visual inspection. Data were re-referenced to the average reference. A semi-automatic Independent Component Analysis (ICA, runica algorithm) was used to remove blinks, saccades and cardiac activity.

Continuous resting EEG signal was segmented into two seconds non-overlapping epochs. Visual inspection of the segmented data was performed to manually reject epochs with significant artefacts. After this procedure, the mean number of artifact-free segments available for analysis was 37.69(SD=15.65; range 15-86) for the control group and 49.3(SD=26.18; range 15-110) for the macrocephalic group. An independent samples t-test showed no statistically significant difference between groups in the number of artifact-free segments [$t(31.15)=2.01$, $p=0.053$].

Multiscale Entropy (MSE)

MSE is a method to quantify the complexity of a time series developed by Costa *et al.* (Costa, et al, 2005). Theoretical basis and methodological details can be found in Costa et al. (Costa, Goldberger, and Peng 2002, 2005). The algorithm is based on the sample entropy which assesses the regularity(predictability) of a time series by quantifying the appearance of repetitive patterns (Richman and Moorman 2000). The MSE calculation involves two steps: first, multiple scale time series are derived from the original signal using a temporal coarse-graining procedure and second, sample entropy is computed on each coarse-grained time series. The scale 1 time series is the original time series. The scale 2 time series is calculated by averaging two successive values from the original series. This procedure is done n times and sample entropy is re-calculated at each time scale. In our study, the length of a single time series was 2000 time points corresponding to 2000ms at 1000Hz sample rate. We computed coarse-grained series up to scale 40 for each channel. Entropy measures for scales >40 were not computed because the corresponding coarse-grained time series were too short (<50 time points) for reliable sample entropy estimation. Sample entropy represents the conditional probability that two consecutive data sequences of length (m) which are mutually similar within a prespecified amplitude range or tolerance (r) will remain similar at the next point ($m+1$) across time in the EEG waveform (Grundy, Anderson, and Bialystok 2017; Richman and Moorman 2000; Takahashi et al. 2010). Based on previous developmental studies, in the present study we used $m=2$ and $r=0.5$ (Heisz, Shedden, and McIntosh 2012; Lippe, Kovacevic, and McIntosh 2009; McIntosh, Kovacevic, and Itier 2008; Misić et al. 2010; Miskovic et al. 2016).

Multiscale entropy (MSE) was calculated for each channel on each two seconds segment and averaged across segments to produce individual subject MSE estimates. MSE estimates were then averaged by region of interest (ROI). Eight ROIs, distributed across the scalp, were considered for analysis to investigate the effect of macrocephaly: central (5 channels: E7, E31, E55, E80, E106), frontocentral (5 channels: E5, E6, E12, E13, E112), left frontal (6 channels: E19, E20, E23, E24, E27, E28), right frontal (6 channels: E3, E4, E117, E118, E123, E124), left temporal (6 channels: E35, E40, E41, E46, E47, E51), right temporal (6 channels: E97, E98, E102, E103, E109, E110), parietal (E58, E59, E65, E90, E91, E96), and occipital (7 channels: E70, E71, E74, E75, E76, E82, E83)(see Supplementary Figure S1 for an illustration of the exact location of ROIs on the Geodesics 128 electrode net).

Low values of MSE reflect high self similarity or low complexity and high values reflect irregularity or high complexity (Costa, Goldberger, and Peng 2005).

We also computed the complexity index for each ROI by estimating the area under the curve of the MSE as proposed by Costa and colleagues (Costa, Goldberger, and Peng 2005). The complexity index has been considered a straightforward way to account for the complexity or general irregularity of EEG signals across a range of scale factors (Catarino et al. 2011; Takahashi et al. 2010; Weng et al. 2017). Complex dynamics of EEG signal show a curve with sample entropy values that increase with scale, suggesting longer-range interactions in time (Bosl et al. 2011; Costa, Goldberger, and Peng 2005).

Finally, given that it has been suggested that sample entropy values at finer scale factors are associated with higher frequency signals, whereas coarser scale factors seem to be associated with lower frequencies (Mizuno et al. 2010; Takahashi et al. 2010; Weng et al. 2017), we divided scales factors (SF) into four levels (Level 1: SF 1-10; Level 2: SF 11-20, Level 3: SF 21-30; Level 4: SF 31-40) as a data reduction procedure. If the group effect was significant, we investigated if this effect was differentially observed in each of these levels across ROIs.

Statistical analysis

Firstly, to investigate if the variance in the complexity index can be significantly explained by the group (macrocephalic and control), age, brain volume and sex, we performed hierarchical regression analyses for each ROI (central, frontocentral, left frontal, right frontal, left temporal, right temporal, parietal, and occipital). Group, age, brain volume and sex were successively added to assess their contribution to the model. Adjusted R² (explanation of variance), incremental explanation of variance, standardized beta values (β) and the p values of the change in variance between the models were computed. This procedure was repeated by ROI.

Finally, to investigate if the group effect was differentially observed by SF Level, we performed hierarchical regression analyses for each component only in the ROIs where the group effect was significant. Group and age were successively added to assess their contribution to the model.

Assumptions of linearity, homoscedasticity, normality and collinearity were previously verified. None of the independent variables (age, brain volume) correlated higher with each other (>0.7). Tolerance values were higher than 0.3, while variance inflation factors (VIF) were lower than 5 (Stafford, Bodson, and Stafford 2006).

We used IBM SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) to carry out our analyses. We corrected for multiple hypotheses testing using the Holm-Bonferroni method by model (Gaetano, 2013; Holm, 1979). Only significant adjusted p-values are reported.

Results

Demographic Data

Independent samples t-tests showed that there were no statistically significant differences between groups in terms of age [$t(72)=1.18, p=0.121$]. A chi-square test showed that there were no statistically significant differences between groups in terms of sex ratio ($\chi^2=0.026, p=.87$). However, there were significant differences in head circumference [$t(72)=5.35, p<0.0001$] and brain volume [$t(72)=5.01, p<0.0001$] (see Table 1).

With respect to the GAC score, six missing values (3 control and 3 macrocephalic) were registered because parents did not complete the ABAS questionnaire (control group n=51, macrocephalic group n=25, total N=76). All our participants, control and macrocephalic, obtained scores within the norms (mean=100(+/- 15)), and we did not find significant differences between groups in the General Adaptive Composite (GAC) score [$t(66)=1.22, p=0.228$].

Regarding brain volume measures, seven missing values (4 control and 3 macrocephalic) were registered because the ultrasound system was not available (control group n=50, macrocephalic group n=25, total N=75). Finally, one macrocephalic infant was excluded from analyses because of extremely low complexity index values. Therefore, the final sample consisted of 74 infants (24 macrocephalic and 50 control) (see Supplementary Table S1 for age distribution by group).

Table 1. Characteristics of control and macrocephalic infants.

Infants' demographic data including sex, age, and head circumference by group. Descriptive statistics (mean and standard deviation) by group for adaptive skills (ABAS-II).

Group	Macrocephalic	Control
Sex ratio (boys/girls), N	(12,12), 24	(24/26), 50
Age, mean(standard deviation)	6.78(2.36)	6.1(1.9)
Age range	3-11 months	3-11 months
Head circumference, mean (standard deviation)	45.69(2.04)	43.15(1.85)
Brain volume, mean (standard deviation)	808.56(89.1)	703.83(81.7)
ABAS-II. General Adaptive Composite Score (GAC).	105.18(13.89)	101.98(12.47)

MSE. Complexity index.

Group as predictor.

Complexity index was better explained by a model including group and age as predictors in the frontocentral, left temporal, right temporal, parietal and occipital regions, showing macrocephalic infants lower complexity index than control infants (see Figures 1-2 and Table 2). Importantly, age was a significant predictor in all our ROIs, showing older infants higher complexity index than younger infants (see Table 3). Finally, brain volume and sex were not significant predictors in our models.

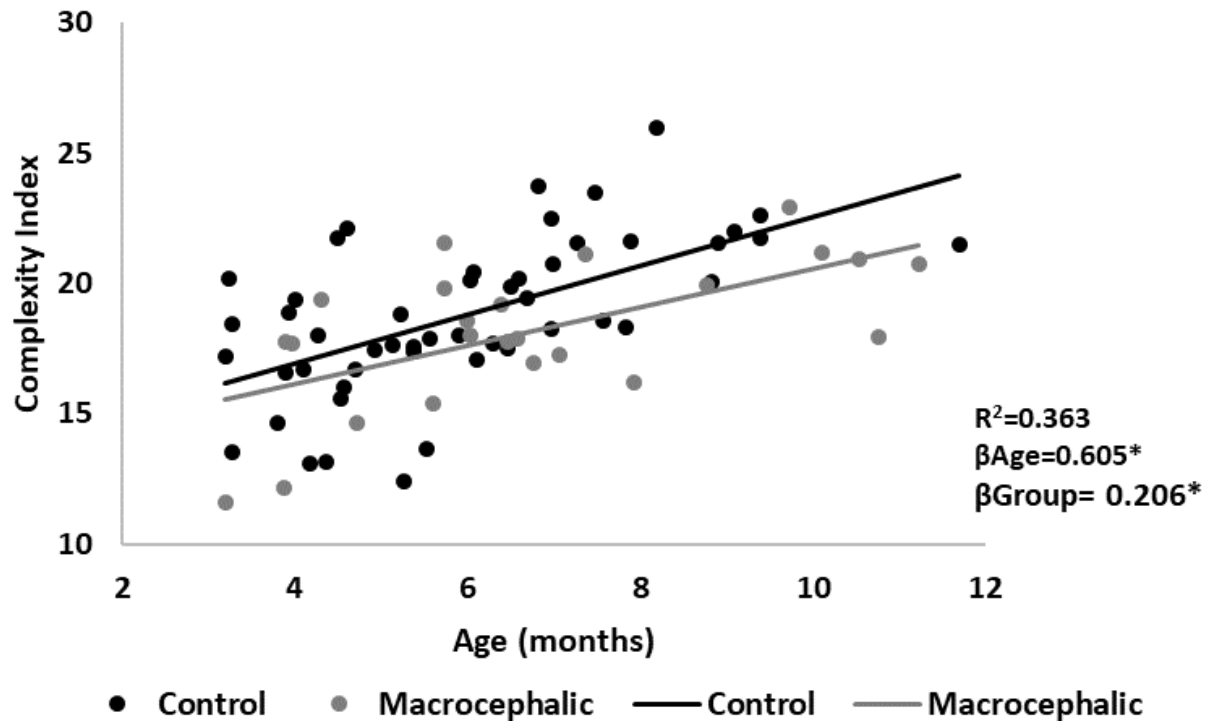


Figure 1. – Frontocentral region. Scatter plot illustrating group and age effects on complexity index.

Macrocephalic and younger infants showed less complexity index.

Table 2. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for complexity index values by group and region of interest (ROI).

Group ROI	Macrocephalic		Control	
	Mean	SD	Mean	SD
Frontocentral	18,19	2,81	18,78	2,99
Central	18,61	2,86	19,13	3,13
Left frontal	19,23	3,34	19,69	3,59
Right frontal	19,42	3,00	19,84	3,50
Left temporal	18,66	2,93	19,31	3,04
Right temporal	18,96	2,98	19,67	3,11
Parietal	18,67	2,77	19,25	2,90
Occipital	18,65	2,80	19,22	2,94

Table 3. Results of hierarchical regression analyses for Complexity Index by ROI.

Group was a significant predictor in five ROIs (in bold). Age was a significant predictor in all our ROIs.

ROI	F	p value	Square R	Beta Coefficients		Corrected p value
Frontocentral	F(2,71)=20.27	p<0.0001	0.363	β Group	0.206	p=0.036*
				β Age	0.605	p<.0002*
Central	F(2,71)=19.05	p<0.0001	0.349	β Group	0.189	p=0.056
				β Age	0.595	p<.0001*
Left frontal	F(2,71)=10.79	p<0.0001	0.233	β Group	0.151	p=0.158
				β Age	0.487	p<.0001*
Right frontal	F(2,71)=14.89	p<0.0001	0.295	β Group	0.159	p=0.120
				β Age	0.549	p<0.0001*
Left temporal	F(2,71)=19.31	p<0.0001	0.352	β Group	0.209	p=0.035*
				β Age	0.595	p<0.0002*
Right temporal	F(2,71)=20.85	p<0.0001	0.370	β Group	0.219	p=0.025*
				β Age	0.609	p<0.0002*
Parietal	F(2,71)=21.54	p<0.0001	0.378	β Group	0.209	p=0.031*
				β Age	0.617	p<0.0002*
Occipital	F(2,71)=22.25	p<0.0001	0.385	β Group	0.208	p=0.031*
				β Age	0.624	p<0.0002*

Holm-Bonferroni sequential correction. *p<0.05

Group as a significant predictor by SF Level

Group was a significant predictor in the last three SF Levels (2-4 SF Levels) in all our ROIs, showing control infants higher complexity index than macrocephalic infants (see Table 4 and Table 5). Importantly, age was also a significant predictor in all our models, showing older infants greater complexity index than younger infants. In addition, in the first SF Level only age was a significant predictor in the right temporal, parietal and occipital regions. Finally, brain volume and sex were not significant predictors.

Table 4. Descriptive statistics (mean and standard deviation) of complexity index by scale factor (SF) component, region of interest (ROI) and group.

ROI	Group	Macrocephalic		Control	
	SF Level	Mean	SD	Mean	SD
Frontocentral	1 (SF 1-10)	2,55	0,58	2,69	0,59
	2 (SF 11-20)	4,37	0,79	4,54	0,86
	3 (SF 21-30)	5,22	0,80	5,36	0,87
	4 (SF 31-40)	6,04	0,87	6,19	0,91
Left temporal	1 (SF 1-10)	2,68	0,62	2,82	0,59
	2 (SF 11-20)	4,52	0,82	4,71	0,87
	3 (SF 21-30)	5,34	0,83	5,49	0,88
	4 (SF 31-40)	6,14	0,90	6,28	0,92
Right temporal	1 (SF 1-10)	2,71	0,62	2,90	0,61
	2 (SF 11-20)	4,60	0,84	4,83	0,90
	3 (SF 21-30)	5,42	0,84	5,58	0,90
	4 (SF 31-40)	6,23	0,90	6,36	0,93
Parietal	1 (SF 1-10)	2,68	0,58	2,86	0,60
	2 (SF 11-20)	4,50	0,77	4,70	0,84
	3 (SF 21-30)	5,34	0,76	5,46	0,82
	4 (SF 31-40)	6,15	0,82	6,23	0,85
Occipital	1 (SF 1-10)	2,65	0,57	2,81	0,58
	2 (SF 11-20)	4,49	0,78	4,68	0,84
	3 (SF 21-30)	5,34	0,78	5,47	0,84
	4 (SF 31-40)	6,16	0,84	6,27	0,88

Table 5. Results of hierarchical regression analyses for Scale Factor (SF) Levels by ROI.

Group was a significant predictor in three SF Levels only in the right temporal region. Whereas in the frontocentral, left frontal and occipital regions group was a significant predictor in the last two SF Levels.

ROI	Level	F	p value	Square R	Beta Coefficients		Corrected
							p value
Frontocentral	2 (SF 11-20)	F(2,71)=17.32	p<0.0001	0.328	β Group	0.202	p=0.045*
					β Age	0.574	p<.0002*
	3 (SF 21-30)	F(2,71)=26.12	p<0.0001	0.424	β Group	0.199	p=0.033*
					β Age	0.657	p<0.0002*
	4 (SF 31-40)	F(2,71)=28.02	p<0.0001	0.441	β Group	0.200	p=0.030*
					β Age	0.671	p<0.0002*
Right temporal	1 (SF 1-10)	F(2,71)=3.16	p=0.048	0.082	β Group	0.192	p=0.102
					β Age	0.250	p=0.034*
	2 (SF 11-20)	F(2,71)=17.93	p<0.0001	0.336	β Group	0.226	p=0.025*
					β Age	0.576	p<0.0002*
	3 (SF 21-30)	F(2,71)=26.77	p<0.0001	0.430	β Group	0.205	p=0.028*
					β Age	0.661	p<0.0002*
	4 (SF 31-40)	F(2,71)=29.54	p<0.0001	0.454	β Group	0.191	p=0.035*
					β Age	0.682	p<0.0002*
Left temporal	2 (SF 11-20)	F(2,71)=16.55	p<0.0001	0.318	β Group	0.211	p=0.038*
					β Age	0.563	p<0.0002*
	3 (SF 21-30)	F(2,71)=24.94	p<0.0001	0.413	β Group	0.202	p=0.033*
					β Age	0.648	p<0.0002*
	4 (SF 31-40)	F(2,71)=27.45	p<0.0001	0.436	β Group	0.196	p=0.034*
					β Age	0.667	p<0.0002*
Parietal	1 (SF 1-10)	F(2,71)=3.29	p=0.043	0.085	β Group	0.184	p=0.115
					β Age	0.262	p=0.026*
	2 (SF 11-20)	F(2,71)=18.27	p<0.0001	0.340	β Group	0.221	p=0.027*
					β Age	0.581	p<0.0002*
	3(SF 21-30)	F(2,71)=28.27	p<0.0001	0.443	β Group	0.195	p=0.034*
					β Age	0.673	p<0.0002*
	4 (SF 31-40)	F(2,71)=32.23	p<0.0001	0.476	β Group	0.177	p=0.046*
					β Age	0.700	p<0.0002*
Occipital	1 (SF 1-10)	F(2,71)=3.38	p=0.039	0.087	β Group	0.175	p=0.133
					β Age	0.271	p=0.021*
	2 (SF 11-20)	F(2,71)=19.30	p<0.0001	0.352	β Group	0.215	p=0.030*
					β Age	0.594	p<0.0002*
	3 (SF 21-30)	F(2,71)=28.41	p<0.0001	0.445	β Group	0.189	p=0.032*
					β Age	0.631	p<0.0002*
	4 (SF 31-40)	F(2,71)=31.66	p<0.0001	0.471	β Group	0.173	p=0.039*
					β Age	0.651	p<0.0002*

Holm-Bonferroni sequential correction. *p<0.05

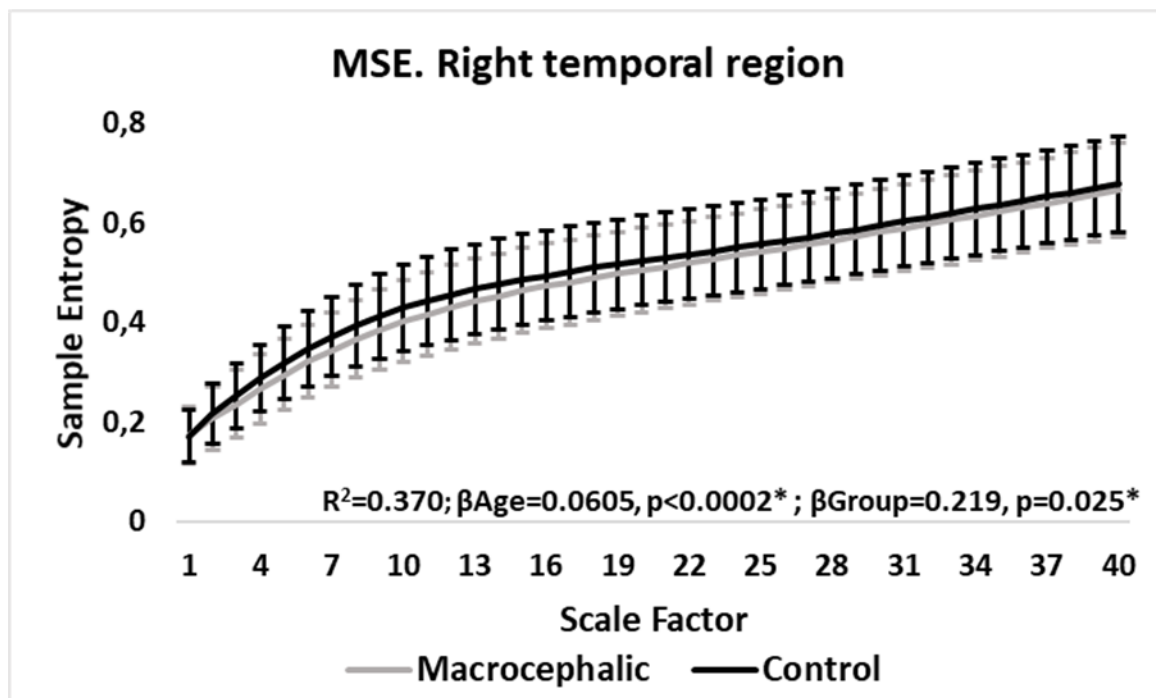
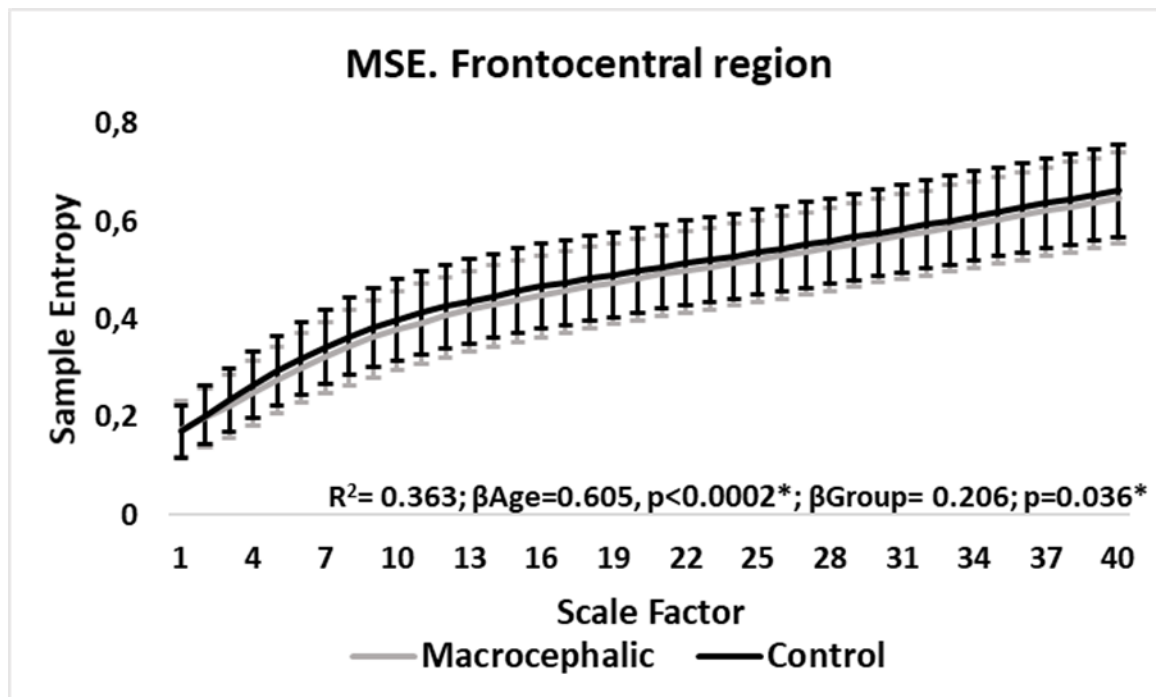


Figure 2. – Multiscale entropy (MSE) curve of two regions with group as a significant predictor.

Upper panel: frontocentral region. Bottom panel: right temporal region.

Discussion

The current study assessed if EEG signal complexity can be affected by macrocephaly as an isolated trait in a general infant population during the first year of life. We used multi-scale entropy (MSE) and the complexity index as a measure of brain complexity. We hypothesized that if macrocephaly is associated with altered brain development, less brain signal variability would be observed in macrocephalic infants compared to control infants. In general, our results showed less complexity index in macrocephalic infants in frontocentral, left temporal, right temporal, parietal and occipital regions, suggesting a significant effect of macrocephaly, as an isolated trait, on brain development during the first year of life. Given that an association between complexity and brain connectivity has been shown (McDonough and Nashiro 2014; Wang et al. 2018), the lower complexity index found in macrocephalic infants may reflect differences in brain connectivity.

Further, when we divide SF into levels, we found a significant effect of group in the last three SF levels in frontocentral, left temporal, right temporal, parietal and occipital regions, suggesting that coarse time scales are mainly affected by macrocephaly. It has been proposed that coarse time scales are associated with lower temporal frequencies and that may reflect long-range interactions across distributed neuronal populations (McIntosh et al. 2014; Mizuno et al. 2010; Takahashi et al. 2010; Wang et al. 2018). In accordance with this theory, a likely explanation of our results is that lower complexity at coarse time scales reflects a decrease in the capacity of information processing among distributed connexions in macrocephalic infants.

In addition, by the one hand, recent studies have shown that important changes in brain functional networks organization take place during the first year of life, including a gradual increase in the number of modules and a strengthening of inter and intramodular connexions. This gradual brain network reorganization is thought to underlie an increase in flexibility and the improvement in information flow with a low cost (Wen et al. 2020; Wen et al. 2019). By the other hand, it has been reported that larger brain size is associated with changes in brain organization, including a reduced degree of long-distance connectivity (Changizi 2007; Karbowski 2003; Lewis et al. 2013), which would be in line with our results. Although the association between

macrocephaly and a reduced long-distance connectivity has been also reported in autistic population (Lewis et al. 2017; Lewis et al. 2013), further research and the follow up of our cohort will be required to assess the long-term effects of lower complexity associated to macrocephaly as an isolate trait in general population. Considering that our macrocephalic cohort shows a typical cognitive and behavioral development, it is possible that the lower complexity found contribute to explain individual differences that, when combined with additional risk factors, may also contribute to exacerbate altered brain connectivity in pathological conditions.

Regarding age effect, in accordance with previous literature (Hasegawa et al. 2018; Lippe, Kovacevic, and McIntosh 2009; Vakorin, Lippé, and McIntosh 2011), we found an increase in complexity with age in all our ROIs and in practically most of the SF levels. These findings may reflect the active brain network reorganization accompanying the remarkable growth of brain structure that takes place during the first year of life and that underlies the sensorial, cognitive, and behavioral progresses observed in this period (Gao et al. 2017; Knickmeyer et al. 2008; Wen et al. 2019).

Finally, although most of our models showed large effect size to detect group and age effects (Cohen 2013), a larger macrocephalic sample may be required to detect brain volume and sex effects. Future studies should further investigate these effects.

Conclusion

In summary, our findings provide first evidence that macrocephaly as an isolated trait is associated with lower EEG signal complexity during the first year of life. Although EEG signal complexity is thought to reflect brain connectivity, future research should investigate the correlation between brain complexity and connectivity measures in otherwise healthy macrocephalic infants to better understand the impact of macrocephaly as an isolated trait in the general population. Finally, the longitudinal follow-up of this population to assess the potential long-term effects that macrocephaly may have on neurodevelopment is warranted.

Acknowledgements

We are grateful to the families who participated in our study. We also thank the team at the Neurosciences of Early Development Laboratory, and former team member Caroline Dupont, for assistance during implementation, data collection and processing. Finally, we also want to acknowledge the financial support of our funding sources cited in the Funding section.

Statement of Ethics

Parents signed an informed consent approved by the ethics, scientific and administrative Committee at the Sainte-Justine's Hospital Research Center prior to the start of the study. The Sainte-Justine Hospital Committees (protocol No. 2016-1129) approved all the procedures.

Conflict of Interest Statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Funding Sources

This work was supported by a grant from Canadian Institutes of Health Research (CIHR) awarded to S. Lippé [Grant (DCO150GP)]. G. López-Arango was supported by a Fonds de recherche du Québec-Nature et technologies (FRQNT)(2017-2020) scholarship and a University of Montreal scholarship (Études Supérieures et Postdoctorales, ESP) (2020-2021).

Author Contributions

GLA designed the study, acquired, analyzed, and interpreted the data, drafted the initial manuscript; FD contributed in data collection and analysis; KA contributed analytic tools; MAB contributed analytic tools; ISK conceptualized and implemented the study and participated in data collection and analysis; E-JR contributed in data collection; DA designed the study and contributed in recruitment and data collection; KS designed the study and contributed analytic tools; SL conceptualized and designed the study, and interpreted the data; all the authors critically revised the manuscript and approved the submitted version.

References

Bartholomeusz, H. H., E. Courchesne, and C. M. Karns. 2002. 'Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults', *Neuropediatrics*, 33: 239-41.

Bosl, William, Adrienne Tierney, Helen Tager-Flusberg, and Charles Nelson. 2011. 'EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk', *BMC medicine*, 9: 18-18.

Boucher, Marc-Antoine, Sarah Lippé, Caroline Dupont, Inga Sophia Knoth, Gabriela Lopez, Roozbeh Shams, Ramy El-Jalbout, Amélie Damphousse, and Samuel Kadoury. 2018. 'Computer-aided lateral ventricular and brain volume measurements in 3D ultrasound for assessing growth trajectories in newborns and neonates', *Physics in Medicine & Biology*, 63: 225012.

Catarino, A., O. Churches, S. Baron-Cohen, A. Andrade, and H. Ring. 2011. 'Atypical EEG complexity in autism spectrum conditions: a multiscale entropy analysis', *Clin Neurophysiol*, 122: 2375-83.

Changizi, Mark. 2007. 'Scaling the Brain and Its Connections', *Evolution of Nervous Systems*, Vol. 3.

Chugani, H. T. 1998. 'A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET', *Prev Med*, 27: 184-8.

Cohen, J. 2013. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (Elsevier Science).

Costa, M., A. L. Goldberger, and C. K. Peng. 2002. 'Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series', *Phys Rev Lett*, 89: 068102.

———. 2005. 'Multiscale entropy analysis of biological signals', *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 71: 021906.

Courchesne, E., R. Carper, and N. Akshoomoff. 2003. 'Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism', *Jama*, 290: 337-44.

Courchesne, Eric, Elizabeth Redcay, John T. Morgan, and Daniel P. Kennedy. 2005. 'Autism at the beginning: Microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism', *Development and Psychopathology*, 17: 577-97.

Dupont, C., N. Castellanos-Ryan, J. R. Séguin, G. Muckle, M. N. Simard, G. D. Shapiro, C. M. Herba, W. D. Fraser, and S. Lippé. 2018. 'The Predictive Value of Head Circumference Growth during the First Year of Life on Early Child Traits', *Sci Rep*, 8: 9828.

Gao, W., W. Lin, K. Grewen, and J. H. Gilmore. 2017. 'Functional Connectivity of the Infant Human Brain: Plastic and Modifiable', *Neuroscientist*, 23: 169-84.

Grundy, J. G., J. A. E. Anderson, and E. Bialystok. 2017. 'Bilinguals have more complex EEG brain signals in occipital regions than monolinguals', *NeuroImage*, 159: 280-88.

Hadoush, H., M. Alafeef, and E. Abdulhay. 2019. 'Brain Complexity in Children with Mild and Severe Autism Spectrum Disorders: Analysis of Multiscale Entropy in EEG', *Brain Topogr*, 32: 914-21.

Harman, Jennifer L., and Tina M. Smith-Bonahue. 2010. 'CHAPTER 6 - The Bayley-III Adaptive Behavior Scale.' in Lawrence G. Weiss, Thomas Oakland and Glen P. Aylward (eds.), *Bayley-III Clinical Use and Interpretation* (Academic Press: San Diego).

Hasegawa, C., T. Takahashi, Y. Yoshimura, S. Nobukawa, T. Ikeda, D. N. Saito, H. Kumazaki, Y. Minabe, and M. Kikuchi. 2018. 'Developmental Trajectory of Infant Brain Signal Variability: A Longitudinal Pilot Study', *Front Neurosci*, 12: 566.

Hazlett, H. C., H. Gu, B. C. Munsell, S. H. Kim, M. Styner, J. J. Wolff, J. T. Elison, M. R. Swanson, H. Zhu, K. N. Botteron, D. L. Collins, J. N. Constantino, S. R. Dager, A. M. Estes, A. C. Evans, V. S. Fonov, G. Gerig, P. Kostopoulos, R. C. McKinstry, J. Pandey, S. Paterson, J. R. Pruett, R. T. Schultz, D. W. Shaw, L. Zwaigenbaum, and J. Piven. 2017. 'Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder', *Nature*, 542: 348-51.

Hazlett, H. C., M. Poe, G. Gerig, R. G. Smith, J. Provenzale, A. Ross, J. Gilmore, and J. Piven. 2005. 'Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years', *Arch Gen Psychiatry*, 62: 1366-76.

Heisz, J. J., and A. R. McIntosh. 2013. 'Applications of EEG neuroimaging data: event-related potentials, spectral power, and multiscale entropy', *J Vis Exp*.

Heisz, J. J., J. M. Shedden, and A. R. McIntosh. 2012. 'Relating brain signal variability to knowledge representation', *NeuroImage*, 63: 1384-92.

Janjarasjitt, S., M. S. Scher, and K. A. Loparo. 2008. 'Nonlinear dynamical analysis of the neonatal EEG time series: the relationship between neurodevelopment and complexity', *Clin Neurophysiol*, 119: 822-36.

Jones, S., and D. Samanta. 2020. 'Macrocephaly.' in *StatPearls* (StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL)).

Karbowski, J. 2003. 'How does connectivity between cortical areas depend on brain size? Implications for efficient computation', *J Comput Neurosci*, 15: 347-56.

Knickmeyer, R. C., S. Gouttard, C. Kang, D. Evans, K. Wilber, J. K. Smith, R. M. Hamer, W. Lin, G. Gerig, and J. H. Gilmore. 2008. 'A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years', *J Neurosci*, 28: 12176-82.

Lainhart, J. E., E. D. Bigler, M. Bocian, H. Coon, E. Dinh, G. Dawson, C. K. Deutsch, M. Dunn, A. Estes, H. Tager-Flusberg, S. Folstein, S. Hepburn, S. Hyman, W. McMahon, N. Minshew, J. Munson, K. Osann, S. Ozonoff, P. Rodier, S. Rogers, M. Sigman, M. A. Spence, C. J. Stodgell, and F. Volkmar. 2006. 'Head circumference and height in autism: a study by the Collaborative Program of Excellence in Autism', *Am J Med Genet A*, 140: 2257-74.

Lewis, J. D., A. C. Evans, J. R. Pruett, Jr., K. N. Botteron, R. C. McKinstry, L. Zwaigenbaum, A. M. Estes, D. L. Collins, P. Kostopoulos, G. Gerig, S. R. Dager, S. Paterson, R. T. Schultz, M. A. Styner, H. C. Hazlett, and J. Piven. 2017. 'The Emergence of Network Inefficiencies in Infants With Autism Spectrum Disorder', *Biol Psychiatry*, 82: 176-85.

Lewis, J. D., R. J. Theilmann, J. Townsend, and A. C. Evans. 2013. 'Network efficiency in autism spectrum disorder and its relation to brain overgrowth', *Front Hum Neurosci*, 7: 845.

Lippe, S., N. Kovacevic, and A. R. McIntosh. 2009. 'Differential maturation of brain signal complexity in the human auditory and visual system', *Front Hum Neurosci*, 3: 48.

McDonough, I. M., and K. Nashiro. 2014. 'Network complexity as a measure of information processing across resting-state networks: evidence from the Human Connectome Project', *Front Hum Neurosci*, 8: 409.

McIntosh, A. R., N. Kovacevic, and R. J. Itier. 2008. 'Increased brain signal variability accompanies lower behavioral variability in development', *PLoS Comput Biol*, 4: e1000106.

McIntosh, A. R., V. Vakorin, N. Kovacevic, H. Wang, A. Diaconescu, and A. B. Protzner. 2014. 'Spatiotemporal dependency of age-related changes in brain signal variability', *Cereb Cortex*, 24: 1806-17.

Meyer-Lindenberg, A. 1996. 'The evolution of complexity in human brain development: an EEG study', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 99: 405-11.

Misić, B., T. Mills, M. J. Taylor, and A. R. McIntosh. 2010. 'Brain noise is task dependent and region specific', *J Neurophysiol*, 104: 2667-76.

Miskovic, V., M. Owens, K. Kuntzleman, and B. E. Gibb. 2016. 'Charting moment-to-moment brain signal variability from early to late childhood', *Cortex*, 83: 51-61.

Mizuno, T., T. Takahashi, R. Y. Cho, M. Kikuchi, T. Murata, K. Takahashi, and Y. Wada. 2010. 'Assessment of EEG dynamical complexity in Alzheimer's disease using multiscale entropy', *Clin Neurophysiol*, 121: 1438-46.

Nguyen, Kha, and Alistair Thomson. 2019. 'The child with the large head', *Paediatrics and Child Health*, 29: 235-39.

Piven, J., J. T. Elison, and M. J. Zylka. 2017. 'Toward a conceptual framework for early brain and behavior development in autism', *Mol Psychiatry*, 22: 1385-94.

Richman, J. S., and J. R. Moorman. 2000. 'Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy', *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278: H2039-49.

Stafford, Jean, Paul Bodson, and Marie-Christine Stafford. 2006. 'La régression multiple.' in, *L'analyse multivariée avec SPSS* (Presses de l'Université du Québec).

Takahashi, T., R. Y. Cho, T. Mizuno, M. Kikuchi, T. Murata, K. Takahashi, and Y. Wada. 2010. 'Antipsychotics reverse abnormal EEG complexity in drug-naive schizophrenia: a multiscale entropy analysis', *NeuroImage*, 51: 173-82.

Tan, A. P., K. Mankad, F. G. Gonçalves, G. Talenti, and E. Alexia. 2018. 'Macrocephaly: Solving the Diagnostic Dilemma', *Top Magn Reson Imaging*, 27: 197-217.

Tononi, G., O. Sporns, and G. M. Edelman. 1994. 'A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91: 5033-7.

Turker, K. S. 1993. 'Electromyography: some methodological problems and issues', *Phys Ther*, 73: 698-710.

Vakorin, V. A., S. Lippé, and A. R. McIntosh. 2011. 'Variability of brain signals processed locally transforms into higher connectivity with brain development', *J Neurosci*, 31: 6405-13.

Wang, D. J. J., K. Jann, C. Fan, Y. Qiao, Y. F. Zang, H. Lu, and Y. Yang. 2018. 'Neurophysiological Basis of Multi-Scale Entropy of Brain Complexity and Its Relationship With Functional Connectivity', *Front Neurosci*, 12: 352.

Wen, X., R. Wang, W. Yin, W. Lin, H. Zhang, and D. Shen. 2020. 'Development of Dynamic Functional Architecture during Early Infancy', *Cereb Cortex*, 30: 5626-38.

Wen, X., H. Zhang, G. Li, M. Liu, W. Yin, W. Lin, J. Zhang, and D. Shen. 2019. 'First-year development of modules and hubs in infant brain functional networks', *NeuroImage*, 185: 222-35.

Weng, W. C., C. F. Chang, L. C. Wong, J. H. Lin, W. T. Lee, and J. S. Shieh. 2017. 'Altered resting-state EEG complexity in children with Tourette syndrome: A preliminary study', *Neuropsychology*, 31: 395-402.

Chapitre 9 – Article III. Impact of brain overgrowth on sensorial learning processing during the first year of life

Gabriela López-Arango^{1,2*}, Florence Deguire^{1,3}, Kristian Agbogba^{1,5}, Marc-Antoine Boucher⁵, Inga S. Knoth¹, Ramy El-Jalbout^{1,4}, Valérie Côté¹, Amélie Damphousse^{1,4}, Samuel Kadoury⁵, Sarah Lippé^{1,3*}.

¹Research Center, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5; ²Neurosciences Department, Montreal University, 2960, chemin de la Tour, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4; ³Psychology Department, Montreal University, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D'Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7; ⁴Medical Imaging Department, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5.

⁵Polytechnique Montreal, 2500 Chemin de Polytechnique, Montréal, QC, Canada, H3T 1J4.

Corresponding authors: Gabriela López Arango, Research Center, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5; Sarah Lippé, Psychology Department, Montreal University, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D'Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7. Email: gabriela.lopez.arango@umontreal.ca , sarah.lippe@umontreal.ca.

Publié dans *Frontiers in Human Neurosciences*. Sec. Sensory Neuroscience.

doi: 10.3389/fnhum.2022.928543

Abstract

Macrocephaly is present in about 2 to 5% of the general population. It can be found as an isolated benign trait or as part of a syndromic condition. Brain overgrowth has been associated with neurodevelopmental disorders such as autism during the first year of life, however evidence remains inconclusive. Furthermore, most of the studies have involved pathological or high-risk populations, but little is known about the effects of brain overgrowth on neurodevelopment in otherwise neurotypical infants. We investigated the impact of brain overgrowth on basic perceptual learning processes (repetition effects and change detection response) during the first year of life. We recorded high density electroencephalograms (EEG) in 116 full-term healthy infants aged between 3 and 11 months, 35 macrocephalic (14 girls) and 81 normocephalic (39 girls) classified according to the WHO head circumference norms. We used an adapted oddball paradigm, time-frequency analyses, and auditory event-related brain potentials (ERPs) to investigate differences between groups. We show that brain overgrowth has a significant impact on repetition effects and change detection response in the 10-20Hz frequency band, and in N450 latency, suggesting that these correlates of sensorial learning processes are sensitive to brain overgrowth during the first year of life.

Keywords: Repetition suppression, change detection, macrocephaly, time-frequency analysis, ERPs.

Running Title. Brain overgrowth in otherwise healthy infants

Statement

This study provides first evidence that brain overgrowth, a subtype of macrocephaly, present as an isolated trait in otherwise neurotypical infants, may have an impact on sensorial learning processing indexed by repetition effects and change detection response. This finding is relevant given that the impact of macrocephaly has been mostly investigated in the context of pathological conditions, but little is known about the effect of macrocephaly as an isolated trait in general population. Moreover, our study demonstrates that macrocephalic infants are more sensitive to change, although this does not necessarily mean that they process changing information more

efficiently. Significance: Our findings shed light on the mechanisms underlying macrocephaly which may interact with other risk factors involved in the manifestation of neurodevelopmental disorders. A better understanding of how brain overgrowth interact with other risk factors during development will contribute to provide more sensitive screening tools that take into consideration the multifactorial etiology and complex interactions underlying neurodevelopmental disorders.

Introduction

Macrocephaly, defined as an occipitofrontal head circumference exceeding the 97th percentile, is considered a relatively common condition found in about 2 to 5 % of the infant population (Jones and Samanta, 2020, Tan et al., 2018). A benign form is observed when macrocephaly is an isolated and familial trait, however in some cases it precedes a genetic, congenital, or acquired pathological condition (Jones and Samanta, 2020, Tan et al., 2018). Some studies have suggested that an increased brain parenchyma or brain overgrowth is associated with neurodevelopmental disorders such as autism (Bigler et al., 2010, Courchesne et al., 2003, Courchesne and Pierce, 2005, Courchesne et al., 2005, Dougherty et al., 2016, Piven et al., 2017, Rommelse et al., 2011). Indeed, an increased brain overgrowth rate has been reported in population with autism (20% versus 3% in neurotypical population), specially during the first year of life (Lainhart et al., 2006, Lainhart et al., 1997).

A recent study on the relationship between brain overgrowth and neurodevelopmental disorders such as autism, also emphasizes the presence of alterations in basic attentional and sensorimotor processing at the end of the first year of life (Piven et al., 2017). The strength of this association and the mechanisms involved are still under investigation.

Hence, most studies have investigated macrocephaly in the context of clinical conditions. To our knowledge only one study has investigated the impact of macrocephaly on the neurodevelopment of the general population, showing a significant association between atypical head circumference growth during the first year of life and behavioral traits at 24 months (Dupont et al., 2018). In this study, the authors found that greater head circumference growth predicts lower temperamental effortful control and lower surgency/extraversion in boys (Dupont et al.,

2018). These intriguing findings suggest that greater head circumference growth needs further investigation not only in clinical populations but also in the neurotypical population.

Brain growth during the first year of life is critical and involves cue developmental mechanisms such as migration, synaptogenesis, gliogenesis, myelination, apoptosis and circuits formation that underlie perceptual, cognitive and behavioral skills in infants (Chugani, 1998, van Dyck and Morrow, 2017).

During infancy, perceptual and cognitive development have been studied through habituation and novelty paradigms (Bornstein and Benasich, 1986, Colombo and Mitchell, 2009, Kavsek, 2013, Oakes, 2010). Habituation and novelty response constitute the simplest form of learning also called sensory learning and some studies have shown that these responses are sensitive to neuronal alterations (Colombo and Mitchell, 2009, Kavsek, 2013). The repetition suppression effect (decrease in neural response) (Turk-Browne et al., 2008) and the change detection response (increase in neural response) (mismatch negativity) (Näätänen and Alho, 1997) are electrophysiological brain responses of sensory learning observed already during the first year of life (Basirat et al., 2014, Cheour et al., 2000, Dehaene-Lambertz and Dehaene, 1994, Snyder and Keil, 2008). However, not only a repetition suppression but also a repetition enhancement response has been reported across the life span (Recasens et al., 2015, Karhu et al., 1997, Bouchon et al., 2015). Repetition enhancement has been proposed as a complementary process of repetition suppression also involved in memory trace consolidation (Karhu et al., 1997, Recasens et al., 2015). We will refer to repetition suppression and repetition enhancement as repetition effects.

Repetition effects and change detection response have provided significant insights into different perceptual and cognitive processes in infants, including perceptual discrimination, memory, attention, and language, among others (Nordt et al., 2016, Hádén et al., 2016, He et al., 2009b, Snyder and Keil, 2008). For that reason, their potential value as early markers of neurodevelopment have been emphasized (Nordt et al., 2016, Näätänen et al., 2014). Whether these sensory learning responses, fundamental to more complex cognitive processing, are affected by brain overgrowth needs to be investigated.

The purpose of our study was to investigate whether repetition effects and change detection response differ between normocephalic and macrocephalic infants during the first year of life. Infants were classified based on their head circumference measure and the World Health Organisation norms (WHO norms). We used an oddball paradigm, which consist in presenting a frequent stimulus termed “standard”, interspersed with a rare different stimulus referred to as “deviant” or “oddball” (Kushnerenko et al., 2007, Polich, 2004). Given that the AAAX design have been successfully used in infants to study repetition effects and change detection response (Basirat et al., 2014, Dehaene-Lambertz and Dehaene, 1994, Mahmoudzadeh et al., 2017), we used an adapted paradigm from Basirat and colleagues (Basirat et al., 2014) that involves the learning of a standard sequence of vowels (/a/a/a/i/). An audio-visual presentation was chosen with the aim to maximize attention and equalize attentional involvement among participants; however, we focused our analysis on the auditory response.

Repetition effects and change detection response were investigated through event-related potentials (ERPs) and brain oscillations given that these methods may provide complementary information about the underlying mechanisms of these responses. ERPs components, obtained by averaging time-locked electrocortical responses to the onset of a stimulus, are thought to reflect the summation of neural activity of multiple generators (Musacchia et al., 2015, Shah et al., 2004). The oscillatory brain analysis involves the decomposition of evoked activity in EEG frequencies ranging from delta to gamma. The phase and the power information can be distinguished. Phase information represent the phase synchronization of EEG frequency oscillations across trials. In a complementary manner, analysis of power changes includes not only phase-locked but also non-phased-locked or induced activity. Non-phase locked activity is relevant to event related responses since it is induced by the stimulus, although eliminated in a traditional ERPs analysis by the signal averaging procedure involved in that method (Musacchia et al., 2015). Most robust response in terms of brain oscillations associated with repetition and change detection has been reported in the theta oscillations (Isler et al., 2012, López-Arango et al., 2021, Musacchia et al., 2015, Thébault-Dagher et al., 2020); however, decreases in power associated with repetition and increases in power associated with change detection in beta, alpha and gamma oscillations have also been described in neurotypical newborns (Isler et al., 2012) and

in infants (Ortiz-Mantilla et al., 2013, Ortiz-Mantilla et al., 2016) and in preterm neonates (Mahmoudzadeh et al., 2017).

With respect to ERPs, the complex P150-N250-P350-N450 has been reported as the predominant auditory pattern of response during the first year of life (Kushnerenko et al., 2002, Novak et al., 1989, Wunderlich et al., 2006). The study of these components and their sensitivity to repetition and change detection has allowed the exploration of maturation and functional integrity of the auditory cortex in infants, critical for future development of speech and language. Indeed, auditory ERP responses to repetition and change detection have shown to be influenced by age and by risk factors such as familial risk for autism or language learning impairment (Cantiani et al., 2016, Chen et al., 2016, Cheour et al., 2000, Dehaene-Lambertz and Dehaene, 1994, Guiraud et al., 2011, Kolesnik et al., 2019).

Given that alterations in repetition suppression and change detection response have been reported in several pathological and neurodevelopmental conditions (Baldeweg, 2006, Cantiani et al., 2016, Côté et al., 2020, Guiraud et al., 2011, Knoth et al., 2018), we hypothesized that if brain overgrowth is associated with neurological abnormalities, differences between groups would be observed in these responses. More specifically, some studies have shown that macrocephaly, intellectual disability and autism spectrum disorder are associated with a decrease in habituation and novelty detection (Fenckova et al., 2019, Vivanti et al., 2018). Therefore, we hypothesized a decrease in repetition suppression and change detection response in the macrocephalic group in terms of both ERPs components and brain oscillations. Moreover, given that it has been suggested that brain overgrowth is associated with changes in brain organization, mainly affecting long-range connectivity (Karbowski, 2003, Lewis et al., 2013), we also hypothesized longer latencies in terms of ERPs and greater decrease in repetition suppression and change detection response in theta oscillations, which are thought to reflect the activity of long-range networks associated with several cognitive processes, in the macrocephalic group (Kikuchi et al., 2015, Lopes da Silva, 2013). With respect to the repetition enhancement effect, given that this response has been thought to be complementary to repetition suppression and to participate in memory consolidation, we also hypothesized a decrease in this effect in the macrocephalic group.

Although head circumference measures are significantly correlated with brain volume during the first year of life (Bartholomeusz et al., 2002, Boucher et al., 2018), it has been also argued that additional brain-morphological metrics such as the extra-axial fluid volume and the ventricular cerebrospinal fluid volume may also contribute to explain the enlargements of head circumference observed in developmental disorders such as autism spectrum disorder (Denier et al., 2022, Shen et al., 2013). Hence, with the aim to investigate the specific contribution of brain overgrowth to the overall effect of head circumference on perceptual learning, we added brain volume measures obtained through transfontanellar 3D ultrasound images.

Finally, in order to ensure an equivalent developmental trajectory between groups (control and macrocephalic) we included an adaptive skills measure. This measure allows us to evaluate what an infant typically does and not only what an infant is capable of doing (Harman and Smith-Bonahue, 2010), which is relevant given that in some neurodevelopmental disorders, such as autism, adaptive skills are more sensitive to alterations than general intelligence (Bradshaw et al., 2019). Furthermore, adaptive skills measures have been considered a surrogate of cognitive development frequently used to determine the severity level of a neurodevelopmental disorder (Bradshaw et al., 2018).

Material and Method

Participants

One hundred sixteen healthy infants, aged between 3 and 11 months, were recruited in the Sainte-Justine Mother and Child University Hospital Center in Montreal. A subset of the data was used in a previous study (López-Arango et al., 2021). Families were first contacted in the post-partum department and in the radiology department (when a macrocephaly was already identified by the family doctor) and re-contacted later. Our inclusion criteria were: healthy full-term infants (>37 weeks gestation) who successfully passed their hearing screening. Exclusion criteria were: pregnancy or delivery complications, infants admitted to neonatal intensive care, infants born prematurely (<37 weeks gestation), hydrocephaly or other neurological problems, presence of any syndromic entity or other severe illness.

Infants were classified into control and macrocephalic groups based on head circumference (HC) measures and the World Health Organisation (WHO) reference data. The HC was measured as the largest occipital-frontal circumference, and it was obtained during the EEG acquisition visit. Infants with an occipitofrontal head circumference exceeding the 97th percentile were included in the macrocephalic group. A total of 35 (14 females) infants with macrocephaly and 81 (39 females) normocephalic infants were investigated.

We matched macrocephalic and normocephalic infants one-to-one by age and sex and run separately our analyses on this subsample, then we compared them to those obtained with the entire sample. We found the same main results in both samples, excepting the interaction group, presentation and volume obtained in the N450 latency model, which can be explained by the marginal significance ($p=0.44$) observed with the entire sample and the decrease in statistical power with the subsample. For this reason, we decided to keep our entire sample to increase our statistical power.

The experimental protocol was approved by the ethics, scientific and administrative Committee at the Sainte-Justine's Hospital Research Center. All experiments were performed in accordance with relevant guidelines and regulations. Parents provided written informed consent on behalf of the participating infants and were informed that they could withdraw their participation in the study at any time. Background information, medical and developmental history were obtained via an in-house questionnaire completed by the parents.

Brain volume

Brain volume measures were acquired using 3D transfontanellar ultrasound images. Two experienced radiologist physicians (A.D. and R.E-J.) obtained the 3D transfontanellar ultrasound images in the coronal plane and sagittal plane (voxel size $(1 \times 1 \times 1)$ mm) with a Philips EPIQ 7 system and the X6-1 matrix-array transducer. Brain volume was computed with a geometric-based method using a 3D ellipsoid estimation technique developed by Boucher, et al. (2018).

Experimental design

The EEG paradigm consisted of a modified version of the auditory task from Basirat and colleagues (Basirat et al., 2014) to investigate repetition effects and change detection processes involved in the learning of a standard sequence of vowels including a local deviant (/a/ /a/ /a/ /i/).

In the task, 80 standard trials (/a/ /a/ /a/ /i/) (80%) were interspersed by 16 global deviant trials (/a/a/a/a/) (20%). A deviant trial was always followed by a standard trial.

In order to maximize attention, auditory stimuli were matched with pictures of a female or male face articulating each vowel. Female and male versions of the sequences were alternated. A fixation point was shown at the beginning of the task (500ms). Sequences were not separated by an intertrial interval. The stimulus consisted of the auditory vowel lasting 200 ms coinciding with 600 ms visual clips showing the articulation of each vowel as illustrated in Figure 1. Photos used for visual clips and voice recording were obtained from the same male actor and female actress. The fundamental frequencies for the female version were 239Hz for the /a/ vowel and 270Hz for the /i/ vowel. The fundamental frequencies for the male version were 78Hz for the /a/ vowel and 90Hz for the /i/ vowel.

Auditory stimuli were presented at comfortable sound intensity (70db) via two speakers placed at 30cm from the infants' ears. Visual stimuli were presented on a Tobii T120 Eye Tracking screen with 1024 x 1280-pixel resolution. Infants were seated on their parent's lap 60 cm in front of the monitor, in a dark soundproof Faraday cage. Infant gaze was monitored during the experiment using a Tobii T120 eye tracker system. A research assistant remained in the room to keep the infant comfortable and to encourage the infant to look at the screen when necessary.

Behavioral measure

Adaptive skills were evaluated via the Adaptive Behavioral Assessment System-Second Edition (ABAS-II), parent form (0-5 years old, French-Canadian version) (Oakland and Harrison, 2011), providing composite scores for three adaptive functioning domains (conceptual, social and practical) and a global score (General Adaptive Composite Score (GAC)). The ABAS-II has been shown to be a reliable and valid instrument for assessing adaptive skills in typical and clinical

populations (Oakland and Harrison, 2011, Kirchner et al., 2016, Waisbren et al., 2015, Yarnell et al., 2015).

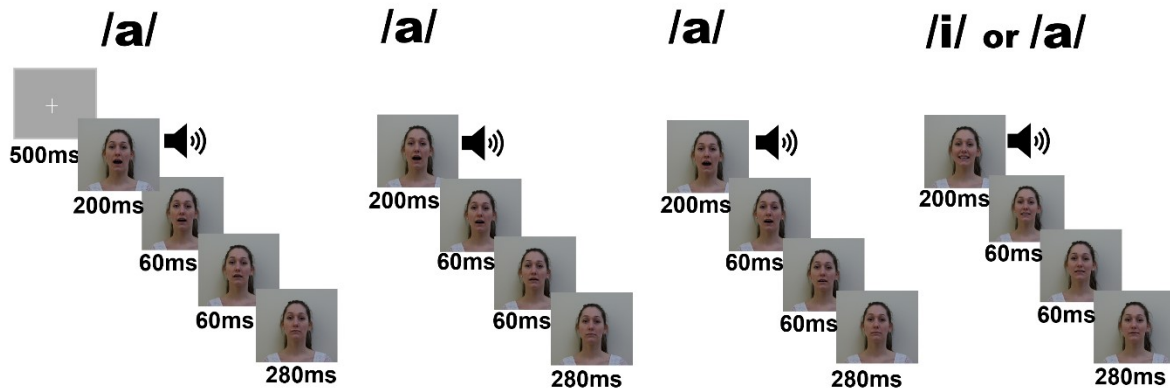


Figure 1. – Schematic description of the experimental electrophysiological task.

One trial consisted of a sequence of three times the vowel /a/ followed by a standard /i/ (80 times) or a deviant /a/ (16 times). Auditory presentations were supported by visual images (faces pronouncing the vowels). Auditory stimuli were presented during the first 200ms of each sequence.

EEG data acquisition and pre-processing

Continuous EEG was recorded using a 128 electrodes dense array system (124-channels in the infants' design) (Electrical Geodesics System Inc., Eugene, OR, USA) with impedances kept below 40k Ω (Turker, 1993) in all electrodes. Signal was acquired at 1000 Hz sampling rate and referenced online to vertex (Cz). An online bandpass (anti-aliasing) filter of 0.1-500Hz (Nyquist frequency) was applied. Signals were acquired and stored on a G4 Macintosh computer using NetStation EEG Software (Version 4.5.4).

Pre-processing was performed using MATLAB (R2017b) (The Mathworks Inc., Natick, MA) and the EEGLab toolbox (version 14_1_1b)(Delorme and Makeig, 2004). A high-pass band filter (0.5 Hz) and a "notch" filter (60Hz) were applied off-line. Twenty-four electrodes containing muscular artefacts placed around the neck and face were excluded (E1, E14, E17, E21, E32, E38, E43, E44,

E48, E49, E56, E63, E68, E73, E81, E88, E94, E99, E107, E113, E114, E119, E120, E121). The remaining noisy electrodes were removed using a semi-automatic procedure: electrodes with a total standard deviation higher than 200 μV or lower than 2 μV were automatically removed; electrodes with sporadic behavior were manually removed during subsequent visual inspection. Data were re-referenced to the average reference. Ocular artifacts (eye movement artifacts and blinks) were removed through Independent Component Analysis (ICA, runica algorithm).

Epochs consisting of 3500ms were obtained from the continuous EEG data (-1000 to 2500ms relative to the onset of the first vowel in each trial). With the aim to assure an equal number of artifact-free segments for each stimulus of a sequence, artifact rejection was performed per trial. Visual inspection of the segmented data (-1000 to 2500ms relative to the onset of the first vowel in each trial) was performed to manually reject epochs with significant artefacts. After this procedure, the mean number of artifact-free trials available for analysis was 40.7(control group) (SD=14.7) and 43.6 (macrocephalic group) (SD = 12.7) for each /a/ stimulus of the /a//a//a/ sequence and 35.8 (control group) (SD=12.9) and 36.6 (macrocephalic group) (SD=10.8) for the local deviant /i/. Repetition effects and change detection response were assessed only with respect to the standard sequence (/a//a//a//i/).

Time-Frequency analysis

A time-frequency approach was used to track spectral energy variation associated with each stimulus presentation over time.

Our analyses were focused on auditory processing, selecting central and frontal electrodes based on previous literature showing that auditory responses are centrally and frontally distributed and that maturational changes in auditory repetition suppression and change detection responses are mainly observed in these regions (Chen et al., 2016, Dehaene-Lambertz and Dehaene, 1994, Doeller et al., 2003, Emberson et al., 2017, He et al., 2009a). We also included right and left frontal regions to investigate possible maturational changes in lateralization (Dehaene-Lambertz and Dehaene, 1994, He et al., 2009a). Four regions of interest (ROI) were considered for analysis: central (5 channels: E7, E31, E55, E80, E106), frontocentral (5 channels:E5, E6, E12, E13, E112), left frontal (6 channels: E19, E20, E23, E24, E27, E28), and right frontal (6 channels: E3, E4, E117,

E118, E123, E124) (see Supplementary Figure 1 for an illustration of our ROIs on the Geodesics 128 electrode net). For the channels of each defined ROI, a mean spectral value was computed with MATLAB.

Epochs from 0 to 600 ms for each stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/ were obtained for time-frequency decomposition. To avoid overlapping between segments and extend our signal segments ensuring an optimal number of points to apply the Morlet's wavelet transform, a padding technique was performed, in which the first spectral power value of each segment was added for the 600ms period before and the last spectral power value for the 600ms after the segment, thus increasing its length (1800ms).

A complex Gaussian Morlet's wavelet transform was performed to obtain time-frequency power maps for each stimulus presentation (see Supplementary Equation 1 for the specific wavelet convolution expression). For the time frequency resolution, we computed 200 frequency points for the range 3Hz-125Hz that were logarithmically spaced and for the time resolution we computed 400 time slots which gave us a temporal resolution of approximately 2ms. Thus, an Event Related Spectral Perturbation (ERSP) plot was obtained by stimulus presentation. ERSP shows changes in the EEG spectrum induced by the stimuli presentation at each frequency (Makeig, 1993). ERSP were computed for each trial, and then averaged across trials, using the amplitude and phase given by Morlet's wavelet transformation (see Supplementary Equation 2 for the equation used for obtaining the ERSP plots). ERSP plots show mean log deviations from baseline power, averaged across participants. A grand mean was computed across subjects and for each ROI.

Baseline was obtained by computing mean spectral power of all four stimulus presentations of the standard sequence at each frequency band (600ms ERSP plots). Then, the baseline was subtracted from each presentation time-frequency plot.

Inter-trial coherence values (ITC), analogous to phase locking values (PLVs), which measure how consistently the phase at different frequency bands locks to stimulation presented across trials (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999, Tallon-Baudry et al., 1996), were also obtained. ITC is reported between 0 and 1 with 0 indicating random phase across trials and 1 perfect intertrial

phase alignment of the neural oscillations. ITC was computed for each trial, and then averaged across trials. Finally, a grand mean was computed across subjects and for each ROI.

Grand mean ITC plots of the central region, where the auditory response is usually strongest, were used to identify time-frequency windows (TFWs) of interest (see Figure 2 for an illustration of our time-frequency windows). We used ITC plots to define our TFWs of interest since it takes evoked responses into consideration, meaning brain activity that is phase-locked to the stimulus onset. All our ROIs showed similar TFWs at the initial response (see Supplementary Figures S2-S4 for TFWs distribution in all our ROIs). Since the boundaries of the various EEG frequency bands change with age, we selected frequency bands that were adequate across the age range studied based on previously published articles (Saby and Marshall, 2012, Stroganova and Orekhova, 2007). As a result, three TFWs were identified: 1. 3-5Hz(200-500ms), 2. 5-10Hz(100-300ms) and 3.10-20Hz(100-200ms) (see Supplementary Figure S5 for an illustration of changes in spectral power across the standard sequence by group).

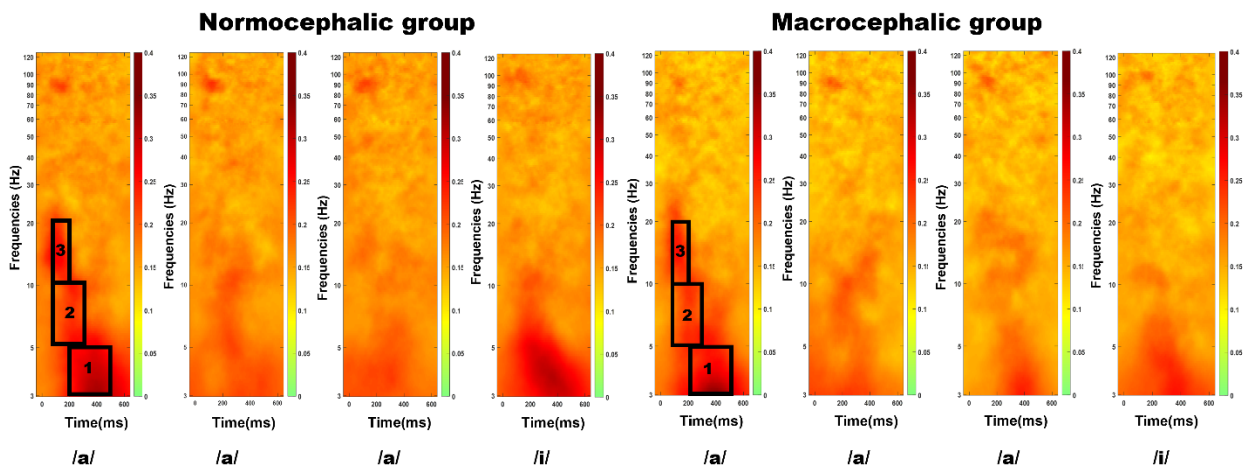


Figure 2. – *Central region: Inter-trial phase coherence across the standard sequence /a/a/a/i/ by group.*

The x-axis represents time, while the y-axis displays frequency. Black squares are showing the selected time-frequency windows: 1) 3-5Hz(200-500ms); 2) 5-10Hz (100-300ms) and 3)10-20Hz(100-200ms).

ERP analysis

Pretreated standard sequences (3500ms epochs) were segmented into 800 ms epochs from 200 ms before stimulus onset (baseline) to 600 ms after the onset of each vowel. Segmented epochs were averaged independently for each stimulus presentation after baseline corrections (-200 to 0ms) over ROIs (central, frontocentral, left frontal and right frontal).

Peaks in responses to standard and local deviants were identified from the grand average waveform and from the individual ERPs (see Supplementary Figures S8 and S9 for ERP waveforms and Supplementary Figures S6 and S7 for topographic maps by component). A manual detection method based on developmental literature was applied to analyze ERP waveforms (Chen et al., 2016, Choudhury and Benasich, 2011, Kushnerenko et al., 2002, Wunderlich and Cone-Wesson, 2006). Individual P150 components were defined as highest positive peak within 50–250ms after stimulus onset in the waveform, N250 responses as the lowest negative peak within 150–350ms, P350 as the highest positive peak within 250–350ms and N450 as the lowest negative peak within 300–550ms. Amplitudes were defined in terms of peak-to-peak measures between components (P150/N250, N250/P350, P350/N450) to attenuate the effect of baseline amplitude variations. When peak identification was doubtful, responses from all ROI were compared, and the response was compared to the grand mean averages. Repetition effects and change detection response were analysed through the variation of these peak-to-peak amplitudes across presentations (/a//a//a//i/) (see Supplementary Figure S8 for an illustration of Grand average ERPs waveforms for the first, second and third /a/ presentation and Supplementary Figure S9 for an illustration of the Grand Average ERPs waveforms per condition (standard vs deviant)).

Latencies were defined from stimulus onset to the highest amplitude for each component.

After preprocessing, no filter was applied for ERPs analysis.

Statistical analysis

A linear mixed model (LMM) approach was used to characterise the pattern of response across presentations of the standard sequence (/a//a//a//i/) (IBM SPSS Statistics version 24). This

approach also allowed us to deal with unbalance data sets and with missing values (Field, 2009, West, 2009).

A baseline model was built by time-frequency window (TFW) and by component to investigate changes in brain response (spectral power, phase coherence, amplitude and latency) with regard to stimulus presentation. Brain response was considered our dependent variable, whereas group (normocephalic and macrocephalic), region of interest (ROI) and presentation were placed as fixed effects into the model (2 groups x 4 presentations x 4 ROIs). Interactions between fixed effects were also considered in the model.

Subsequently, random intercept and random slope were sequentially tested to identify our best model fit (Field, 2009, Shek and Ma, 2011). Finally, age, brain volume and GAC score were sequentially added to the model as predictors. We only retained predictors that resulted in a significant increase in model fit compared to a reduced version of the model. A χ^2 -difference test was conducted to assess likelihood ratio tests of the full model and to determine the best model fit (West, 2009). The Holm-Bonferroni method was applied to correct for multiple hypotheses testing and we report significant corrected p-values (Gaetano, 2018; Holm, 1979).

With the aim to further investigate if the variance in two processes of interest (repetition effects between the first and the second presentation and change detection response) can be significantly explained by group, age, brain volume and adaptive skills, we performed hierarchical regression analysis for each response and for each ROI (central, frontocentral, left frontal and right frontal). We calculated repetition effects as the difference between the response to the second and first presentation (second – first). Change detection response was calculated by subtracting the mean standard response (average response to the three /a/ presentations) from deviant response (deviant – standard). Group, age, brain volume and adaptive skills were successively added to assess their contribution to the model. Adjusted R² (explanation of variance), incremental explanation of variance, standardized beta values (β) and p values of the change in variance between the models were computed. This procedure was repeated by process (repetition suppression effect and change detection response) and by ROI. Bonferroni corrections

for multiple testing were applied by model (α/k , where α is 0.05 and k is the number of predictors by model). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

ERPs amplitudes (P150/N250, N250/P350, P350/N450) and latencies (P150, N250, P350, N450), spectral power and ITC were analysed following the same sequence of analysis [LMM and hierarchical linear regression].

Assumptions of linearity, homoscedasticity, normality and collinearity were previously verified. None of the independent variables (age, GAC score, brain volume) correlated higher than 0.7 with each other. Tolerance values were higher than 0.3, while variance inflation factors (VIF) were lower than 5 (Stafford et al., 2006).

Results

Demographic Data

Based on independent samples t-tests, there were no statistically significant differences between groups regarding age [$t(114)=1.06$, $p=0.29$] or GAC scores [$t(108)=0.303$, $p=0.76$]. Head circumference [$t(114)=8.11$, $p<.0001$] and brain volume [$t(105)=6.47$, $p<.0001$] were significantly different between groups (see Table 1 for characteristics of control and macrocephalic infants and Supplementary Table S1 for age distribution by group).

There were six missing values on the GAC score (2 control and 4 macrocephalic) and nine missing values (5 control and 4 macrocephalic) of brain volume measures.

Group	Sex		Total	Age		GAC Score	Head	Brain volume
	Male	Female		Mean(SD)	Age range		Circumference	
Macrocephalic	21	14	35	6.54(2.29)	3-11 months	102.48(11.34)	46.11(2.13)	823.36(102.66)
Control	42	39	81	6.11(1.89)	3-11 months	101.53(16.01)	43.12(1.6)	704.25(78.94)
Total	63	53	116					

Table 1. Characteristics of control and macrocephalic infants.

EEG data

Total sample repetition effects and change detection response

Our total sample showed significant changes in slope with respect to (/a/) repetitions and the deviant stimuli (/i/). The contribution of age, GAC score and brain volume were evaluated in all our models. Only significant results after p-value correction are reported (Gaetano, 2018; Holm, 1979).

Repetition effects in spectral power, phase coherence and ERPs

Our total sample showed a repetition suppression effect as measured by spectral power and ITC in all the TFWs. We provide statistical details in the Supplementary Material (see Supplementary Table S4 for estimates of fixed effects for spectral power by TFW and Supplementary Table S7 for estimates of fixed effects for ITC by TFW). In terms of ERPs, the N450 component showed a repetition effect, with a decrease in P350/N450 peak-to-peak amplitude (repetition suppression) and a decrease in latency associated with the second /a/ presentation (see Supplementary Table S10 for estimates of fixed effects for peak-to-peak measure and Supplementary Table S13 for estimates of fixed effects for latency by component).

Change detection response in spectral power, phase coherence and ERPs

In the total sample, slope increases in power, ITC and ERP amplitude were significant in response to the deviant vowel /i/ in all our TFWs and in all our peak-to-peak values (P150/N250, N250/P350 and P350/N450) (see Supplementary Table S3 for best model fit statistics by TFW for spectral power, Supplementary Table S6 for best model fit statistics by TFW for ITC and Supplementary Table S9 for best model fit statistics by peak-to-peak measure).

Group effect (normocephalic vs macrocephalic) on repetition effects and change detection brain responses.

a) Spectral power.

We did not find group differences in repetition effects in terms of spectral power.

b) ITC.

10-20Hz (100-200ms)

Although a general repetition suppression response as measured by ITC was observed, a differential response pattern by group was revealed by LMM and regression models. LMM showed more repetition suppression in the macrocephalic group compared to the control group [$b = -0.06$, $t(786.4) = -3.8$; $p < 0.0006^*$]. Regression models confirmed this result and showed that differences between groups were particularly observed in the right frontal region. In this region, repetition effects were significantly associated with group [$F(2,99) = 7.5$, $p = .001$, $R^2 = 0.132$], showing less repetition suppression in the normocephalic group compared to the macrocephalic group ($\beta_{\text{group}} = 0.328$, $p = 0.001^*$; $\beta_{\text{age}} = 0.195$, $p = 0.041$). Bonferroni correction by model.

*Adjusted p value < 0.0125 (see Figure 3).

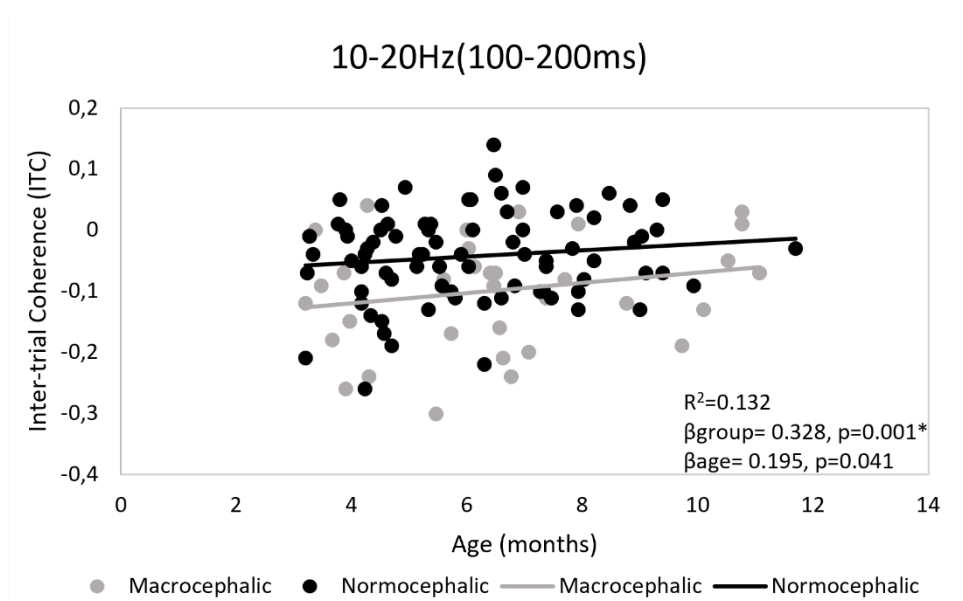


Figure 3. – Right frontal region. 10-20Hz time-frequency window (TFW).

Scatter plot illustrating group effect for Inter-trial phase coherence (ITC). Control infants showed less repetition suppression than macrocephalic infants. Repetition suppression was calculated as the difference between the response to the second and first presentation (second – first).

*Adjusted p value < 0.0125 .

c) ERPs. Amplitude

N250/P350 peak-to-peak amplitude.

LMM showed a significant interaction between group, presentation and GAC score in N250/P350 peak-to-peak amplitude. In this case, macrocephalic infants with higher GAC score showed a repetition enhancement effect [$b=0.188$, $t(370.96)=2.03$; $p=0.043^*$]. It is worth mentioning that for this measure we did not observe a repetition suppression effect but an increase in response across presentations, reaching its maximum amplitude with the deviant /i/ vowel (quadratic slope) [$b=0.53$, $t(557.92)=7.96$; $p<0.0004$]. In addition, although not statistically significant, less repetition enhancement was observed in the macrocephalic group [$b=-18.58$, $t(371.12)=-2.02$; $p=0.086$] (see Supplementary Table S8 for descriptive statistics for peak-to-peak measure by group and Supplementary Table S10 for estimates of fixed effects by peak-to-peak measure).

d) ERPs. Latency

N450 latency

Although we observed a significant reduction in N450 component latency associated with repetition, the interaction among group, presentation and volume shows longer latencies in normocephalic infants with larger brain volume [$b=0.263$, $t(192.1)=2.29$; $p=0.044^*$]. This effect is attenuated in normocephalic infants with higher GAC scores [$b=-0.0026$, $t(169.42)=-2.57$; $p=0.044^*$] (see Supplementary Table S13 for estimates of fixed effects by component, Supplementary Table S12 for best fit model by ERP component for latency and Supplementary Table S11 for descriptive statistics for latency by ERP component).

Group difference (normocephalic vs macrocephalic) in change detection response.

a) Spectral power.

10-20 Hz (100-200ms).

We found that the spectral power response pattern across presentations by group in the 10-20Hz TFW was opposite to the pattern observed in terms of ITC (see Figure 4 and Figure 6). In this TFW, a repetition suppression effect and a change detection response were observed in spectral power

(see Supplementary Table S2 for descriptive statistics for spectral power by group). However, a significant interaction between group, quadratic slope and brain volume revealed that macrocephalic infants with larger brain volume showed less change detection response [$F(2,682.11)=5.41$; $p=0.015^*$] (see Figure 5).

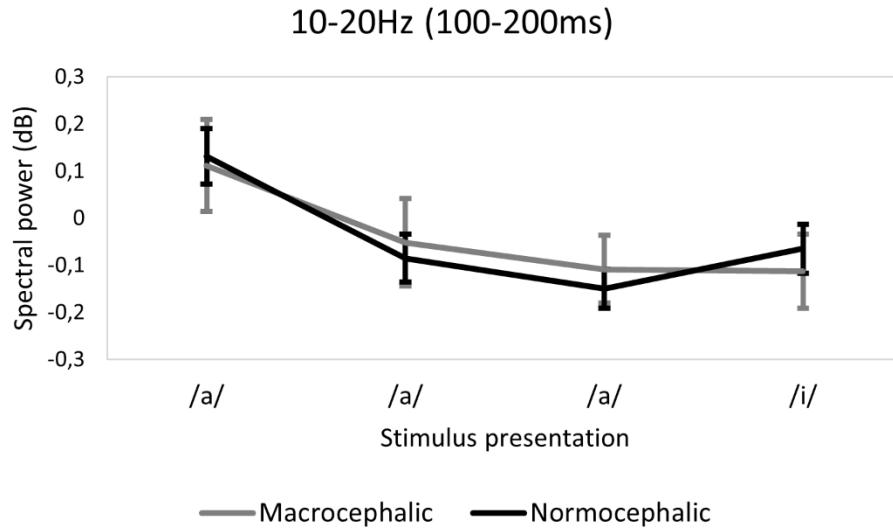


Figure 4. – 10-20Hz time-frequency window (TFW). Spectral power.

Plot demonstrating the pattern of response across presentations of the standard sequence by group. Error bars indicate 95% confidence intervals.

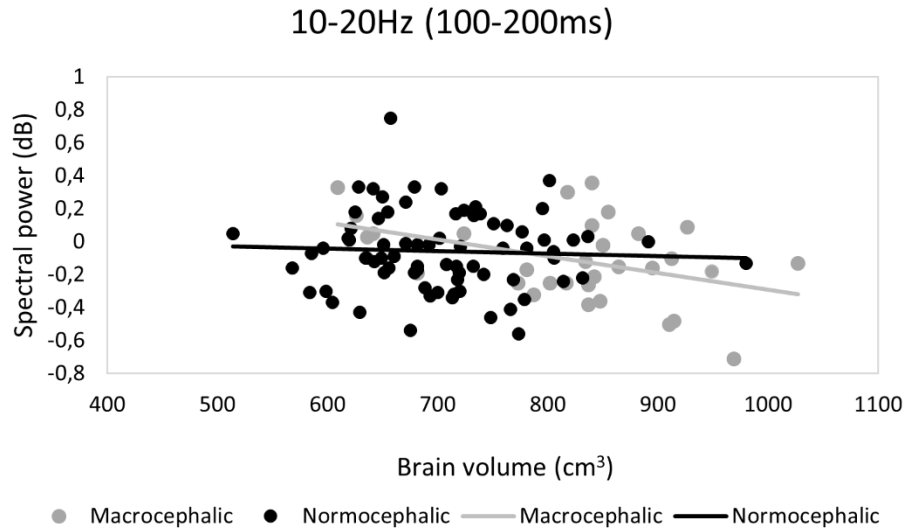


Figure 5. – 10-20Hz time-frequency window (TFW).

Change detection response: Scatter plot demonstrating the interaction between group, brain volume and quadratic slope. A decrease in change detection response was associated with increasing brain volume only in the macrocephalic group (all ROIs) in terms of spectral power.

b) ITC

10-20Hz (100-200ms)

A main effect of group was found in the 10-20Hz TFW in terms of ITC [$F(1, 874.51) = 13.5$; $p < 0.0006^*$]. More precisely, in macrocephalic infants, a higher ITC at the initial /a/ presentation was observed [$b = 0.07$, $t(874.51) = 3.73$; $p < 0.0006^*$] compared to the normocephalic group. In addition, a significant interaction between group and quadratic slope suggests higher ITC associated with the deviant (/i/) in the macrocephalic group [$F(1, 801.53) = 13.9$; $p < 0.0006^*$] (see Figure 6 and Supplementary Tables S5 for descriptive statistics for ITC by group).

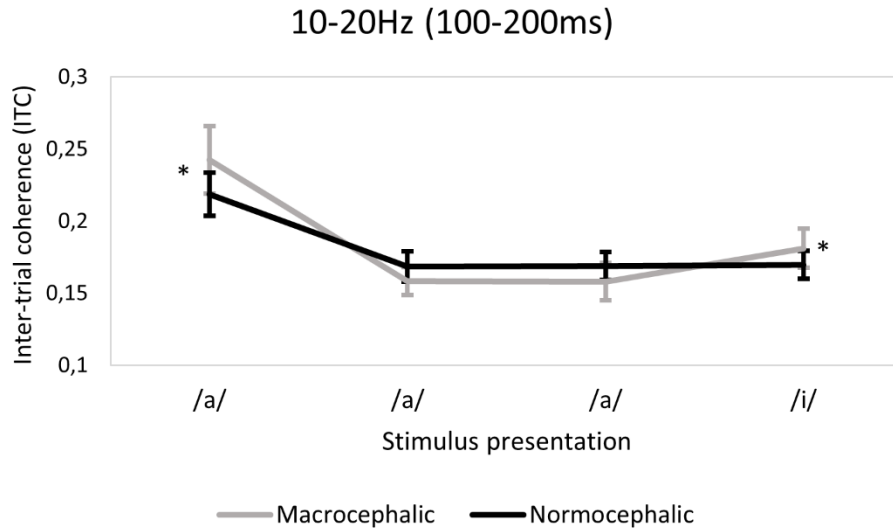


Figure 6. – 10-20Hz time-frequency window (TFW).

Plot demonstrating the group effect, showing the macrocephalic group to have a greater response to the first /a/ presentation (corrected $p < 0.0006^*$) compared to the normocephalic group. The plot also illustrates the interaction between group and quadratic slope, showing only macrocephalic infants to have a change detection response associated with the last /i/ stimulus (corrected $p < 0.0006^*$). Error bars indicate 95% confidence intervals.

c) ERPs. Amplitude

We did not find a group difference in change detection response in terms of ERPs amplitude.

d) ERPs. Latency

We did not find a group difference in change detection response in terms of ERPs latency.

Discussion

We aimed to investigate if repetition effects and change detection response as measured through EEG differ between normocephalic and macrocephalic infants during the first year of life. We

hypothesized a decrease in the repetition suppression effect and the change detection response in the macrocephalic group. We also hypothesized longer ERPs latencies in the macrocephalic group and greater differences between groups in the theta brain oscillations. In fact, we found robust repetition suppression in all our TFWs and in the N450 component (peak-to-peak amplitude and latency) in both infant groups. However, normocephalic infants with larger brain volume showed longer latencies in the N450 component associated with the second /a/ presentation, whereas the macrocephalic group showed peculiarities in the 10-20Hz TFW in both repetition effects and change detection response.

In fact, macrocephalic infants showed more repetition suppression as measured by ITC in the 10-20Hz TFW. The greater repetition suppression in the 10-20Hz TFW is seemingly caused by the increased ITC to the initial standard stimulus of a sequence in the macrocephalic group.

Similarly, macrocephalic infants showed augmented ITC in the 10-20 Hz frequency range in response to the deviant stimuli. On the other hand, they showed a significant decrease in spectral power associated to change detection in the same frequency range. This decrease was negatively correlated with brain volume in macrocephalic infants, indicating that lower spectral power in response to the deviant vowel is associated with greater brain volume. These findings could be explained by the fact that spectral power and ITC do not reflect the same neural activity. Whereas ITC reflects phase-locked neural activity consistent across stimulus trials, spectral power reflects not only phase-locked but also induced neural processing non-phase-locked to the stimulus but generated in response to the stimulus presentation (Bidelman, 2015, Mahmud et al., 2021). Whether the peculiarities found in the macrocephalic group in terms of ITC and spectral power in the 10-20 Hz frequency range are caused by bottom-up or top-down processes, is unclear. However, it has been suggested that changes in phase locking synchronisation may mainly reflect bottom-up processing, whereas power changes in oscillatory activity may reflect the interaction between the processing of sensory information as well as ongoing neuronal activity, including top-down processing (Busch et al., 2006, Schneider et al., 2008, Chen et al., 2012).

A likely explanation of the increased synchronisation (ITC) of beta activity would be that macrocephalic infants processed the initial stimulus of the standard sequence (/a/a/a/i/) as more

salient and they reacted with a higher level of alertness or cortical activation (Gola et al., 2012, Kamiński et al., 2012). Moreover, the fact that the greater repetition suppression effect was only observed in the right frontal region may support a greater involvement of the right attentional network in the initial response, possibly confirming higher cortical activation in the macrocephalic group. On the other hand, greater amplitude and sharper responses to sensory stimulation have been demonstrated in neurodevelopmental disorder populations such as the Fragile X syndrome (Côté et al., 2020, Knoth et al., 2014). Whether this pattern of response is predictive of later cognitive outcomes remains to be studied.

Regarding the change detection response, greater change detection response in the 10-20Hz frequency range has already been reported in infants and adults when auditory paradigms are used (Haenschel et al., 2000, Isler et al., 2012). In our study, the greater change detection response as measured by ITC in macrocephalic infants may suggest that they have not learned the frequent changes (expected change rate: 80% for the /a/a/a/i/ sequence), contrary to normocephalic infants (Deguire et al., 2022).

The decrease in spectral power in the 10-20Hz TFW in response to change detection in macrocephalic infants may reflect a decrease in other perceptual or cognitive processes, maybe top-down processing recruited by our task. Some studies have proposed that an increase in frontal alpha and beta oscillations may reflect inhibitory functions that facilitate working memory processing (Schmidt et al., 2019). In accordance with this hypothesis, it is possible that although macrocephalic infants synchronized neural ensembles to process the deviant stimulus, they showed less activation of the inhibitory functions associated with beta oscillations to facilitate working memory processing.

Infants in the macrocephalic group also processed the repeated stimulus differently in terms of ERPs. We found a N250/P350 peak-to-peak repetition enhancement effect that significantly increased in macrocephalic infants with higher GAC scores, suggesting that adaptive skills may be associated with brain responses and that higher adaptive skills may foster the processing involved in these brain responses. In infants, the second positivity has been thought to reflect stimulus awareness and auditory memory recognition (Choudhury and Benasich, 2011, De Haan, 2007).

Additionally, the repetition enhancement effect has been proposed as an index of acoustic memory trace formation (Recasens et al., 2015). Thus, our results may suggest that macrocephalic infants with higher adaptive skills, compared to macrocephalic infants with lower adaptive skills, are able to recognize and encode the second /a/ stimulus in a more similar way to normocephalic infants maybe not individually but as part of the sequence /a/a/a/, thus showing the same N250/P350 peak-to-peak repetition enhancement effect observed in the normocephalic group.

Regarding the N450 component, a decrease in latency associated with repetition was observed. This pattern is thought to reflect a repetition priming effect and more efficient stimulus processing (Gotts et al., 2012); however, normocephalic infants with larger brain volume showed longer latencies associated with the second presentation, suggesting that brain overgrowth delays stimulus processing associated with the N450 component. Furthermore, adaptive skills seem to modulate N450 latency, given that a decrease in latency associated with repetition was also observed in normocephalic infants with higher GAC scores. These findings suggest that the N450 repetition effect as measured by latency is sensitive to both, brain volume and adaptive skills.

On the contrary, change detection response as measured by ERPs (amplitude and latency) were not sensitive to macrocephaly, which is in line with previous research showing that brain oscillations constitute a more sensitive marker of the brain's response to change detection than ERP measures in infants (Isler et al., 2012).

Finally, taking into consideration the audio-visual nature of our task, we can not discard that the differences observed between the groups could be facilitated or enhanced by the bimodality of the task. Indeed, it has been shown that a bimodal presentation enhances auditory processing (Bahrack et al., 2002, Bahrack and Lickliter, 2000, Reynolds et al., 2014). Further, the audio-visual presentation could also play a role in the involvement of beta oscillations (10-20Hz) as a sensitive marker to macrocephaly, given that this frequency range has also been associated with multisensorial integration (von Stein et al., 1999). Hence, our results may suggest that macrocephalic infants have more audio-visual attention processes deployed in multimodal tasks.

Limitations

Our study provides first evidence that brain overgrowth, a subtype of macrocephaly, present as an isolated trait in otherwise neurotypical infants, may have an impact on sensorial learning processing indexed by repetition effects and change detection response. However, there are some limitations in this study that could be addressed in future research. First, we acknowledge that some participants contributed with a low number of trials, affecting our signal-to-noise ratio. Second, we were unable to analyse the global change detection response because of the reduced number of global deviants. Third, although we obtained significant associations in terms of p value, our effect sizes are small or medium. Fourth, we focused our analysis on specific ROIs, which contributes to reduce spatial effects by averaging channel signals, however future studies should include a source location method to ensure independence of ERPs sources/components and, to provide more specific information on the ERPs generators. Finally, although we included adaptive skills to compare the general developmental trajectory between groups, future studies should incorporate additional cognitive measures.

Conclusion

Taken together, our results suggest that macrocephaly may have a significant impact on repetition effects and the change detection response during the first year of life, mainly promoting higher responses to change, although this does not necessarily mean that macrocephalic infants process changing information more efficiently.

Interestingly, our results also suggest that brain oscillations, assessed in terms of spectral power and ITC, are more sensitive than ERPs to brain overgrowth during the first year of life.

In conclusion, further investigation and the follow-up of our cohort will allow us to determine the predictive value of brain overgrowth and the EEG brain response peculiarities during the first year of life to identify developmental trajectories.

Acknowledgments

We are grateful to the families who participated in our study. We also thank the team at the Neurosciences of Early Development Laboratory, and former team member Caroline Dupont, for assistance during implementation, data collection and processing. We are also grateful to two

anonymous reviewers for their helpful comments and suggestions on earlier drafts of the manuscript. Finally, we also want to acknowledge the financial support of our funding sources.

Funding

This work was supported by a grant from Canadian Institutes of Health Research (CIHR) [Grant (DCO150GP)] and a grant from Kids Brain Health Network [Grant (TDG12-Lippe)] awarded to S. Lippé. G. López-Arango was supported by a Fonds de recherche du Québec-Nature et technologies (FRQNT) (2017-2020) scholarship and a University of Montreal scholarship (Études Supérieures et Postdoctorales, ESP) (2020-2021).

Authors contribution

GLA designed the study, acquired, analyzed, and interpreted the data, drafted the initial manuscript; FD contributed in data collection and analysis; KA contributed analytic tools; MAB contributed analytic tools; ISK conceptualized and implemented the study and participated in data collection and analysis; E-JR contributed in data collection; VC designed the study; DA designed the study and contributed in recruitment and data collection; KS designed the study and contributed analytic tools; SL conceptualized and designed the study, and interpreted the data; all the authors critically revised the manuscript and approved the submitted version.

Competing Interests Statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Data availability

Anonymized data and details about preprocessing/analyses will be made available upon reasonable request.

References

BAHRICK, L. E., FLOM, R. & LICKLITER, R. 2002. Intersensory redundancy facilitates discrimination of tempo in 3-month-old infants. *Dev Psychobiol*, 41, 352-63.

- BAHRICK, L. E. & LICKLITER, R. 2000. Intersensory redundancy guides attentional selectivity and perceptual learning in infancy. *Dev Psychol*, 36, 190-201.
- BALDEWEG, T. 2006. Repetition effects to sounds: evidence for predictive coding in the auditory system. *Trends Cogn Sci*, 10, 93-4.
- BARTHOLOMEUSZ, H. H., COURCHESNE, E. & KARNS, C. M. 2002. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics*, 33, 239-41.
- BASIRAT, A., DEHAENE, S. & DEHAENE-LAMBERTZ, G. 2014. A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition*, 132, 137-150.
- BIDELMAN, G. M. 2015. Induced neural beta oscillations predict categorical speech perception abilities. *Brain Lang*, 141, 62-9.
- BIGLER, E. D., ABILDSKOV, T. J., PETRIE, J. A., JOHNSON, M., LANGE, N., CHIPMAN, J., LU, J., MCMAHON, W. & LAINHART, J. E. 2010. Volumetric and Voxel-Based Morphometry Findings in Autism Subjects With and Without Macrocephaly. *Developmental Neuropsychology*, 35, 278-295.
- BORNSTEIN, M. H. & BENASICH, A. A. 1986. Infant Habituation: Assessments of Individual Differences and Short-Term Reliability at Five Months. *Child Development*, 57, 87-99.
- BOUCHER, M.-A., LIPPÉ, S., DUPONT, C., KNOTH, I. S., LOPEZ, G., SHAMS, R., EL-JALBOUT, R., DAMPHOUSSE, A. & KADOURY, S. 2018. Computer-aided lateral ventricular and brain volume measurements in 3D ultrasound for assessing growth trajectories in newborns and neonates. *Physics in Medicine & Biology*, 63, 225012.
- BOUCHON, C., NAZZI, T. & GERVAIN, J. 2015. Hemispheric Asymmetries in Repetition Enhancement and Suppression Effects in the Newborn Brain. *PLoS One*, 10, e0140160.
- BRADSHAW, J., GILLESPIE, S., KLAIMAN, C., KLIN, A. & SAULNIER, C. 2018. Early emergence of discrepancy in adaptive behavior and cognitive skills in toddlers with autism spectrum disorder. *Autism*, 1362361318815662.
- BRADSHAW, J., GILLESPIE, S., KLAIMAN, C., KLIN, A. & SAULNIER, C. 2019. Early emergence of discrepancy in adaptive behavior and cognitive skills in toddlers with autism spectrum disorder. *Autism*, 23, 1485-1496.
- BUSCH, N. A., SCHADOW, J., FRÜND, I. & HERRMANN, C. S. 2006. Time-frequency analysis of target detection reveals an early interface between bottom-up and top-down processes in the gamma-band. *Neuroimage*, 29, 1106-16.
- CANTIANI, C., RIVA, V., PIAZZA, C., BETTONI, R., MOLTENI, M., CHOUDHURY, N., MARINO, C. & BENASICH, A. A. 2016. Auditory discrimination predicts linguistic outcome in Italian infants with and without familial risk for language learning impairment. *Dev Cogn Neurosci*, 20, 23-34.
- CHEN, A., PETER, V. & BURNHAM, D. 2016. Auditory ERP response to successive stimuli in infancy. *PeerJ*, 4, e1580.
- CHEN, C. C., KIEBEL, S. J., KILNER, J. M., WARD, N. S., STEPHAN, K. E., WANG, W. J. & FRISTON, K. J. 2012. A dynamic causal model for evoked and induced responses. *Neuroimage*, 59, 340-8.
- CHEOUR, M., H.T. LEPPÄNEN, P. & KRAUS, N. 2000. Mismatch negativity (MMN) as a tool for investigating auditory discrimination and sensory memory in infants and children. *Clinical Neurophysiology*, 111, 4-16.

- CHOUDHURY, N. & BENASICH, A. A. 2011. Maturation of auditory evoked potentials from 6 to 48 months: prediction to 3 and 4 year language and cognitive abilities. *Clin Neurophysiol*, 122, 320-38.
- CHUGANI, H. T. 1998. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med*, 27, 184-8.
- COLOMBO, J. & MITCHELL, D. W. 2009. Infant visual habituation. *Neurobiology of learning and memory*, 92, 225-234.
- CÔTÉ, V., LALANCETTE, È., KNOTH, I. S., CÔTÉ, L., AGBOGBA, K., VANNASING, P., MAJOR, P., BARLAAM, F., MICHAUD, J. & LIPPÉ, S. 2020. Distinct Patterns of Repetition Suppression in Fragile X Syndrome, Down Syndrome, Tuberous Sclerosis Complex and Mutations in SYNGAP1. *Brain Res*, 147205.
- COURCHESNE, E., CARPER, R. & AKSHOOMOFF, N. 2003. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *Jama*, 290, 337-44.
- COURCHESNE, E. & PIERCE, K. 2005. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Dev Neurosci*, 23, 153-70.
- COURCHESNE, E., REDCAY, E., MORGAN, J. T. & KENNEDY, D. P. 2005. Autism at the beginning: Microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism. *Development and Psychopathology*, 17, 577-597.
- DE HAAN, M. 2007. *Infant EEG and event-related potentials*, Hove England ; New York, Psychology Press.
- DEGUIRE, F., LÓPEZ-ARANGO, G., KNOTH, I. S., CÔTÉ, V., AGBOGBA, K. & LIPPÉ, S. 2022. Developmental course of the repetition effect and change detection responses from infancy through childhood: a longitudinal study. *Cereb Cortex*.
- DEHAENE-LAMBERTZ, G. & DEHAENE, S. 1994. Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants. *Nature*, 370, 292-5.
- DELORME, A. & MAKEIG, S. 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 134, 9-21.
- DENIER, N., STEINBERG, G., VAN ELST, L. T. & BRACHT, T. 2022. The role of head circumference and cerebral volumes to phenotype male adults with autism spectrum disorder. *Brain Behav*, 12, e2460.
- DOELLER, C. F., OPITZ, B., MECKLINGER, A., KRICK, C., REITH, W. & SCHROGER, E. 2003. Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *Neuroimage*, 20, 1270-82.
- DOUGHERTY, C. C., EVANS, D. W., MYERS, S. M., MOORE, G. J. & MICHAEL, A. M. 2016. A Comparison of Structural Brain Imaging Findings in Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychol Rev*, 26, 25-43.
- DUPONT, C., CASTELLANOS-RYAN, N., SÉGUIN, J. R., MUCKLE, G., SIMARD, M. N., SHAPIRO, G. D., HERBA, C. M., FRASER, W. D. & LIPPÉ, S. 2018. The Predictive Value of Head Circumference Growth during the First Year of Life on Early Child Traits. *Sci Rep*, 8, 9828.
- EMBERSON, L. L., CANNON, G., PALMERI, H., RICHARDS, J. E. & ASLIN, R. N. 2017. Using fNIRS to examine occipital and temporal responses to stimulus repetition in young infants: Evidence of selective frontal cortex involvement. *Dev Cogn Neurosci*, 23, 26-38.

- FENCKOVA, M., BLOK, L. E. R., ASZTALOS, L., GOODMAN, D. P., CIZEK, P., SINGGIH, E. L., GLENNON, J. C., INTHOUT, J., ZWEIER, C., EICHLER, E. E., VON REYN, C. R., BERNIER, R. A., ASZTALOS, Z. & SCHENCK, A. 2019. Habituation Learning Is a Widely Affected Mechanism in Drosophila Models of Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorders. *Biol Psychiatry*, 86, 294-305.
- FIELD, A. 2009. *Discovering Statistics Using SPSS*, SAGE Publications.
- GAETANO, J. 2018. Holm-Bonferroni Sequential Correction: An Excel calculator (1.3) [Microsoft Excel workbook]. Retrieved from: https://www.researchgate.net/publication/322568540_Holm-Bonferroni_sequential_correction_An_Excel_calculator_13.
- GOLA, M., KAMIŃSKI, J., BRZEZICKA, A. & WRÓBEL, A. 2012. β band oscillations as a correlate of alertness--changes in aging. *Int J Psychophysiol*, 85, 62-7.
- GOTTS, S. J., CHOW, C. C. & MARTIN, A. 2012. Repetition Priming and Repetition Suppression: A Case for Enhanced Efficiency Through Neural Synchronization. *Cognitive neuroscience*, 3, 227-237.
- GUIRAUD, J. A., KUSHNERENKO, E., TOMALSKI, P., DAVIES, K., RIBEIRO, H. & JOHNSON, M. H. 2011. Differential habituation to repeated sounds in infants at high risk for autism. *Neuroreport*, 22, 845-9.
- HÁDEN, G. P., NÉMETH, R., TÖRÖK, M. & WINKLER, I. 2016. Mismatch response (MMR) in neonates: Beyond refractoriness. *Biological Psychology*, 117, 26-31.
- HAENSCHEL, C., BALDEWEG, T., CROFT, R. J., WHITTINGTON, M. & GRUZELIER, J. 2000. Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 7645-50.
- HARMAN, J. L. & SMITH-BONAHUE, T. M. 2010. CHAPTER 6 - The Bayley-III Adaptive Behavior Scale. In: WEISS, L. G., OAKLAND, T. & AYLWARD, G. P. (eds.) *Bayley-III Clinical Use and Interpretation*. San Diego: Academic Press.
- HE, C., HOTSON, L. & TRAINOR, L. J. 2009a. Development of infant mismatch responses to auditory pattern changes between 2 and 4 months old. *Eur J Neurosci*, 29, 861-7.
- HE, C., HOTSON, L. & TRAINOR, L. J. 2009b. Maturation of cortical mismatch responses to occasional pitch change in early infancy: effects of presentation rate and magnitude of change. *Neuropsychologia*, 47, 218-29.
- HOLM, S. 1979. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6, 65-70.
- ISLER, J. R., TARULLO, A. R., GRIEVE, P. G., HOUSMAN, E., KAKU, M., STARK, R. I. & FIFER, W. P. 2012. Toward an electrocortical biomarker of cognition for newborn infants. *Developmental Science*, 15, 260-71.
- JONES, S. & SAMANTA, D. 2020. Macrocephaly. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- KAMIŃSKI, J., BRZEZICKA, A., GOLA, M. & WRÓBEL, A. 2012. Beta band oscillations engagement in human alertness process. *International Journal of Psychophysiology*, 85, 125-128.

- KARBOWSKI, J. 2003. How does connectivity between cortical areas depend on brain size? Implications for efficient computation. *J Comput Neurosci*, 15, 347-56.
- KARHU, J., HERRGÅRD, E., PÄÄKKÖNEN, A., LUOMA, L., AIRAKSINEN, E. & PARTANEN, J. 1997. Dual cerebral processing of elementary auditory input in children. *Neuroreport*, 8, 1327-30.
- KAVSEK, M. 2013. The comparator model of infant visual habituation and dishabituation: recent insights. *Dev Psychobiol*, 55, 793-808.
- KIKUCHI, M., YOSHIMURA, Y., HIRAISHI, H., MUNESUE, T., HASHIMOTO, T., TSUBOKAWA, T., TAKAHASHI, T., SUZUKI, M., HIGASHIDA, H. & MINABE, Y. 2015. Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10, 248-54.
- KIRCHNER, R. M., MARTENS, M. A. & ANDRIDGE, R. R. 2016. Adaptive Behavior and Development of Infants and Toddlers with Williams Syndrome. *Front Psychol*, 7, 598.
- KNOTH, I. S., LAJNEF, T., RIGOULOT, S., LACOURSE, K., VANNASING, P., MICHAUD, J. L., JACQUEMONT, S., MAJOR, P., JERBI, K. & LIPPE, S. 2018. Auditory repetition suppression alterations in relation to cognitive functioning in fragile X syndrome: a combined EEG and machine learning approach. *J Neurodev Disord*, 10, 4.
- KNOTH, I. S., VANNASING, P., MAJOR, P., MICHAUD, J. L. & LIPPÉ, S. 2014. Alterations of visual and auditory evoked potentials in fragile X syndrome. *Int J Dev Neurosci*, 36, 90-7.
- KOLESNIK, A., BEGUM ALI, J., GLIGA, T., GUIRAUD, J., CHARMAN, T., JOHNSON, M. H. & JONES, E. J. H. 2019. Increased cortical reactivity to repeated tones at 8 months in infants with later ASD. *Transl Psychiatry*, 9, 46.
- KUSHNERENKO, E., CEPONIENE, R., BALAN, P., FELLMAN, V., HUOTILAINEN, M. & NÄÄTÄNE, R. 2002. Maturation of the auditory event-related potentials during the first year of life. *Neuroreport*, 13, 47-51.
- KUSHNERENKO, E., WINKLER, I., HORVÁTH, J., NÄÄTÄNEN, R., PAVLOV, I., FELLMAN, V. & HUOTILAINEN, M. 2007. Processing acoustic change and novelty in newborn infants. *Eur J Neurosci*, 26, 265-74.
- LAINHART, J. E., BIGLER, E. D., BOCIAN, M., COON, H., DINH, E., DAWSON, G., DEUTSCH, C. K., DUNN, M., ESTES, A., TAGER-FLUSBERG, H., FOLSTEIN, S., HEPBURN, S., HYMAN, S., MCMAHON, W., MINSHEW, N., MUNSON, J., OSANN, K., OZONOFF, S., RODIER, P., ROGERS, S., SIGMAN, M., SPENCE, M. A., STODGELL, C. J. & VOLKMAR, F. 2006. Head circumference and height in autism: a study by the Collaborative Program of Excellence in Autism. *Am J Med Genet A*, 140, 2257-74.
- LAINHART, J. E., PIVEN, J., WZOREK, M., LANDA, R., SANTANGELO, S. L., COON, H. & FOLSTEIN, S. E. 1997. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36, 282-90.
- LEWIS, J. D., THEILMANN, R. J., TOWNSEND, J. & EVANS, A. C. 2013. Network efficiency in autism spectrum disorder and its relation to brain overgrowth. *Front Hum Neurosci*, 7, 845.
- LOPES DA SILVA, F. 2013. EEG and MEG: relevance to neuroscience. *Neuron*, 80, 1112-28.
- LÓPEZ-ARANGO, G., DEGUIRE, F., CÔTÉ, V., BARLAAM, F., AGBOGBA, K., KNOTH, I. S. & LIPPÉ, S. 2021. Infant repetition effects and change detection: Are they related to adaptive skills? *Eur J Neurosci*, 54, 7193-7213.

- MAHMOUDZADEH, M., WALLOIS, F., KONGOLO, G., GOUDJIL, S. & DEHAENE-LAMBERTZ, G. 2017. Functional Maps at the Onset of Auditory Inputs in Very Early Preterm Human Neonates. *Cereb Cortex*, 27, 2500-2512.
- MAHMUD, M. S., YEASIN, M. & BIDELMAN, G. M. 2021. Speech categorization is better described by induced rather than evoked neural activity. *J Acoust Soc Am*, 149, 1644.
- MAKEIG, S. 1993. Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86, 283-93.
- MUSACCHIA, G., ORTIZ-MANTILLA, S., REALPE-BONILLA, T., ROESLER, C. P. & BENASICH, A. A. 2015. Infant Auditory Processing and Event-related Brain Oscillations. *J Vis Exp.*, (101):e52420. doi: 10.3791/52420.
- NAATANEN, R. & ALHO, K. 1997. Higher-order processes in auditory-change detection. *Trends Cogn Sci*, 1, 44-5.
- NAATANEN, R., SUSSMAN, E. S., SALISBURY, D. & SHAFER, V. L. 2014. Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction. *Brain Topogr*, 27, 451-66.
- NORDT, M., HOEHL, S. & WEIGELT, S. 2016. The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex*, 80, 61-75.
- NOVAK, G. P., KURTZBERG, D., KREUZER, J. A. & VAUGHAN, H. G., JR. 1989. Cortical responses to speech sounds and their formants in normal infants: maturational sequence and spatiotemporal analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 73, 295-305.
- OAKES, L. M. 2010. Using Habituation of Looking Time to Assess Mental Processes in Infancy. *Journal of cognition and development : official journal of the Cognitive Development Society*, 11, 255-268.
- OAKLAND, T. & HARRISON, P. L. 2011. *Adaptive Behavior Assessment System-II: Clinical Use and Interpretation*, Elsevier Science.
- ORTIZ-MANTILLA, S., HÄMÄLÄINEN, J. A., MUSACCHIA, G. & BENASICH, A. A. 2013. Enhancement of gamma oscillations indicates preferential processing of native over foreign phonemic contrasts in infants. *J Neurosci*, 33, 18746-54.
- ORTIZ-MANTILLA, S., HAMALAINEN, J. A., REALPE-BONILLA, T. & BENASICH, A. A. 2016. Oscillatory Dynamics Underlying Perceptual Narrowing of Native Phoneme Mapping from 6 to 12 Months of Age. *J Neurosci*, 36, 12095-12105.
- PIVEN, J., ELISON, J. T. & ZYLKA, M. J. 2017. Toward a conceptual framework for early brain and behavior development in autism. *Mol Psychiatry*, 22, 1385-1394.
- POLICH, J. 2004. Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 15, 133-61.
- RECASENS, M., LEUNG, S., GRIMM, S., NOWAK, R. & ESCERA, C. 2015. Repetition suppression and repetition enhancement underlie auditory memory-trace formation in the human brain: an MEG study. *Neuroimage*, 108, 75-86.
- REYNOLDS, G. D., BAHRICK, L. E., LICKLITER, R. & GUY, M. W. 2014. Neural correlates of intersensory processing in 5-month-old infants. *Developmental psychobiology*, 56, 355-372.
- ROMMELSE, N. N., PETERS, C. T., OOSTERLING, I. J., VISSER, J. C., BONIS, D., VAN STEIJN, D. J., DRAAISMA, J., VAN DER GAAG, R. J. & BUITELAAR, J. K. 2011. A pilot study of abnormal growth in autism spectrum disorders and other childhood psychiatric disorders. *J Autism Dev Disord*, 41, 44-54.

- SABY, J. N. & MARSHALL, P. J. 2012. The utility of EEG band power analysis in the study of infancy and early childhood. *Dev Neuropsychol*, 37, 253-73.
- SCHMIDT, R., HERROJO RUIZ, M., KILAVIK, B. E., LUNDQVIST, M., STARR, P. A. & ARON, A. R. 2019. Beta Oscillations in Working Memory, Executive Control of Movement and Thought, and Sensorimotor Function. *J Neurosci*, 39, 8231-8238.
- SCHNEIDER, T. R., DEBENER, S., OOSTENVELD, R. & ENGEL, A. K. 2008. Enhanced EEG gamma-band activity reflects multisensory semantic matching in visual-to-auditory object priming. *Neuroimage*, 42, 1244-54.
- SHAH, A. S., BRESSLER, S. L., KNUTH, K. H., DING, M., MEHTA, A. D., ULBERT, I. & SCHROEDER, C. E. 2004. Neural dynamics and the fundamental mechanisms of event-related brain potentials. *Cereb Cortex*, 14, 476-83.
- SHEK, D. T. & MA, C. M. 2011. Longitudinal data analyses using linear mixed models in SPSS: concepts, procedures and illustrations. *ScientificWorldJournal*, 11, 42-76.
- SHEN, M. D., NORDAHL, C. W., YOUNG, G. S., WOOTTON-GORGES, S. L., LEE, A., LISTON, S. E., HARRINGTON, K. R., OZONOFF, S. & AMARAL, D. G. 2013. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. *Brain*, 136, 2825-35.
- SNYDER, K. A. & KEIL, A. 2008. Repetition suppression of induced gamma activity predicts enhanced orienting toward a novel stimulus in 6-month-old infants. *J Cogn Neurosci*, 20, 2137-52.
- STAFFORD, J., BODSON, P. & STAFFORD, M.-C. 2006. La régression multiple. *L'analyse multivariée avec SPSS*. 1 ed.: Presses de l'Université du Québec.
- STROGANOVA, T. & OREKHOVA, E. 2007. EEG and infant states. *Infant EEG and event-related potentials*, 251-287.
- TALLON-BAUDRY, C. & BERTRAND, O. 1999. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci*, 3, 151-162.
- TALLON-BAUDRY, C., BERTRAND, O., DELPUECH, C. & PERNIER, J. 1996. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci*, 16, 4240-9.
- TAN, A. P., MANKAD, K., GONÇALVES, F. G., TALENTI, G. & ALEXIA, E. 2018. Macrocephaly: Solving the Diagnostic Dilemma. *Top Magn Reson Imaging*, 27, 197-217.
- THÉBAULT-DAGHER, F., DEGUIRE, F., KNOTH, I. S., LAFONTAINE, M. P., BARLAAM, F., CÔTÉ, V., AGBOGBA, K. & LIPPÉ, S. 2020. Prolonged and unprolonged complex febrile seizures differently affect frontal theta brain activity. *Epilepsy Res*, 159, 106217.
- TURK-BROWNE, N. B., SCHOLL, B. J. & CHUN, M. M. 2008. Babies and brains: habituation in infant cognition and functional neuroimaging. *Front Hum Neurosci*, 2, 16.
- TURKER, K. S. 1993. Electromyography: some methodological problems and issues. *Phys Ther*, 73, 698-710.
- VAN DYCK, L. I. & MORROW, E. M. 2017. Genetic control of postnatal human brain growth. *Curr Opin Neurol*, 30, 114-124.
- VIVANTI, G., HOCKING, D. R., FANNING, P. A. J., ULJAREVIC, M., POSTORINO, V., MAZZONE, L. & DISSANAYAKE, C. 2018. Attention to novelty versus repetition: Contrasting habituation profiles in Autism and Williams syndrome. *Dev Cogn Neurosci*, 29, 54-60.

- VON STEIN, A., RAPPESBERGER, P., SARNTHEIN, J. & PETSCHKE, H. 1999. Synchronization between temporal and parietal cortex during multimodal object processing in man. *Cereb Cortex*, 9, 137-50.
- WAISBREN, S. E., HE, J. & MCCARTER, R. 2015. Assessing Psychological Functioning in Metabolic Disorders: Validation of the Adaptive Behavior Assessment System, Second Edition (ABAS-II), and the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) for Identification of Individuals at Risk. *JIMD Rep*, 21, 35-43.
- WEST, B. T. 2009. Analyzing longitudinal data with the linear mixed models procedure in SPSS. *Eval Health Prof*, 32, 207-28.
- WUNDERLICH, J. L. & CONE-WESSON, B. K. 2006. Maturation of CAEP in infants and children: a review. *Hear Res*, 212, 212-23.
- WUNDERLICH, J. L., CONE-WESSON, B. K. & SHEPHERD, R. 2006. Maturation of the cortical auditory evoked potential in infants and young children. *Hearing Research*, 212, 185-202.
- YARNELL, C. M., ADDISSIE, Y. A., HADLEY, D. W., GUILLEN SACOTO, M. J., AGOCHUKWU, N. B., HART, R. A., WIGGS, E. A., PLATTE, P., PAELECKE, Y., COLLMANN, H., SCHWEITZER, T., KRUSZKA, P. & MUENKE, M. 2015. Executive Function and Adaptive Behavior in Muenke Syndrome. *J Pediatr*, 167, 428-34.

Chapitre 10 – Discussion Générale

Synthèse de résultats et principales contributions

Le premier objectif de cette recherche a consisté à caractériser la SN et la réponse de détection du changement durant la première année de vie. Afin d'accomplir cet objectif, nous avons évalué l'effet de l'âge et surtout, l'effet des habiletés adaptatives sur ces réponses. Ainsi, à nos connaissances, cette étude contribue pour la première fois à évaluer le lien entre ces réponses et le développement cognitif et comportemental du nourrisson. De plus, une force additionnelle de cette recherche est l'utilisation simultanée de la technique des potentiels évoqués et de l'analyse des oscillations (puissance spectrale et cohérence de phase) pour l'investigation de la SN et de la détection du changement, ce qui nous a permis d'identifier différents patrons de réponse selon la mesure impliquée.

La confirmation du lien entre les réponses cérébrales étudiées et les habiletés adaptatives du nourrisson peut avoir des implications sur le plan tant théorique que clinique. En effet, sur le plan théorique, nos résultats rejoignent la littérature scientifique qui souligne l'importance de la discrimination auditive pour filtrer les stimuli de l'environnement et pour distinguer les stimuli pertinents des stimuli non pertinents. Cette habileté se révélerait indispensable pour développer un comportement adaptatif. Toutefois, jusqu'à présent, aucune étude n'avait exploré directement le lien entre la discrimination auditive et les habiletés adaptatives. Ainsi, nos résultats montrent pour la première fois que la discrimination auditive, évaluée à l'aide de la composante P350 et des oscillations thêta, constitue une réponse significativement associée aux habiletés adaptatives. À cet égard, la composante P350 (deuxième pic positif) a été proposée comme reflet de la vigilance et de l'attention dirigée, même involontairement, vers un stimulus particulier (Benasich, Choudhury, Realpe-Bonilla et Roesler, 2014; Kushnerenko et al., 2013). De même, l'activité thêta a été associée à l'attention et l'apprentissage (Begus, Southgate et Gliga, 2015; Orekhova et al., 1999; Stroganova, Orekhova et Posikera, 1998) ce qui peut expliquer pourquoi ces réponses ont été les plus associées aux habiletés adaptatives.

Sur le plan clinique, nos résultats peuvent orienter les interventions à partir de l'entraînement de la SN et de la détection du changement afin de favoriser les habiletés adaptatives du nourrisson, surtout dans les populations plus à risque. En effet, il a été montré qu'il est possible de faire des adaptations à un paradigme passif, comme celui utilisé dans cette étude, afin de passer à un paradigme d'apprentissage actif qui demande plus d'implication du nourrisson et qui, par conséquent, peut favoriser son neurodéveloppement (Benasich, 2014; Musacchia, 2017). Actuellement, ce type de paradigme a été seulement testé avec le but d'améliorer les habiletés langagières du nourrisson. Toutefois, les bénéfices pourraient aller au-delà du domaine langagier.

Dans un deuxième temps, cette recherche a contribué à évaluer l'effet de la macrocéphalie, en tant que trait isolé, sur le signal EEG des nourrissons autrement neurotypiques. De façon innovante, cette recherche a évalué cet effet à partir non seulement de l'entropie multiéchelle comme mesure de la complexité cérébrale, mais aussi de la SN et de la réponse de détection du changement comme indicateurs de l'apprentissage sensoriel. À cet égard, nos résultats ont démontré que ces réponses électrophysiologiques sont sensibles à la macrocéphalie comme facteur de risque, ce qui pourrait souligner la pertinence de ces indices pour évaluer l'impact d'autres facteurs de risque au-delà de la macrocéphalie.

De plus, nos résultats, démontrant l'impact de la macrocéphalie sur le traitement de l'information durant la première année de vie, ont aussi des implications sur les plans théorique et clinique. Sur le plan théorique, ces résultats soulignent que, bien il n'y ait pas de diminution de la suppression neuronale et de la détection du changement comme on l'attendait, certains processus diffèrent chez les bébés macrocéphales. En effet, on a observé que les bébés macrocéphales montrent une réponse plus forte au changement dans une version bimodale de la tâche oddball. La réponse se différencie dans les oscillations bêta (10-20Hz), sur le plan de la synchronisation de phase. En ce qui concerne l'état de repos, nos résultats sur la complexité du signal EEG indiquent que les connexions entre les régions plus distribuées sont les plus touchées. Dans l'ensemble, nos résultats permettent une meilleure compréhension de l'impact de la macrocéphalie sur le fonctionnement cérébral et suggèrent que cette variable doit être contrôlée dans les études développementales.

Sur le plan clinique, nos résultats s'avèrent pertinents lors du suivi d'un bébé macrocéphale. En effet, nos données suggèrent que même s'il n'y a pas de différences sur les plans comportemental et adaptatif entre les bébés normocéphales et macrocéphales, sur le plan du fonctionnement cérébral et du traitement de l'information sensorielle il existe des différences subtiles. Ces différences pourraient avoir un impact plus marqué si d'autres facteurs de risque s'ajoutent, par exemple le fait de vivre dans un environnement défavorable ou d'avoir un frère ou une sœur aux prises avec un trouble neurodéveloppemental. En revanche, la présence de certains facteurs de protection peut aussi avoir un effet positif sur le neurodéveloppement, ce qui a été aussi mis en évidence par nos données, car nous avons remarqué que les nourrissons macrocéphales avec plus d'habiletés adaptatives présentaient un traitement de l'information sensorielle plus semblable à celui des infants normocéphales. Les habiletés adaptatives impliquent l'interaction avec l'environnement, les objets et les personnes, donc nos résultats soulignent le rôle de ces interactions comme facteur résilient ou protecteur qui favorise le neurodéveloppement.

Dans les sections suivantes, nous allons discuter nos principaux résultats et contributions par rapport à nos objectifs et hypothèses.

Caractérisation de la SN et de la détection du changement durant la première année de vie.

Effet de l'âge

Nous avons d'abord évalué l'effet de l'âge sur la SN et la réponse de détection du changement durant la première année de vie. Notre hypothèse consistait à démontrer une augmentation de la SN et de la réponse de détection du changement avec l'âge. Nos résultats ont confirmé cette hypothèse dans l'activité thêta frontocentrale (3 à 5Hz ; 200-500ms) lorsque la SN et la détection du changement ont été évaluées à partir de la puissance spectrale. Dans la littérature, les oscillations thêta ont été associées au transfert d'information entre régions éloignées du cortex afin de faciliter l'intégration de l'information (Buzsáki, 2006; Lopes da Silva, 2013). De même, ces oscillations ont été proposées comme le reflet de l'activité des boucles préfrontales hippocampiques impliquées dans le processus de mémoire lors du traitement de l'information (Gruber, Watrous, Ekstrom, Ranganath et Otten, 2013; Guderian, Schott, Richardson-Klavehn et

Düzel, 2009). Plus précisément, l'activité thêta serait impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémoire à partir de l'induction des mécanismes de plasticité synaptique (Begus et Bonawitz, 2020), ce qui serait aussi cohérent avec les théories qui proposent que la plasticité synaptique serait à la base de la SN et de la détection du changement (Grill-Spector et al., 2006). Chez le nourrisson, d'une part, la participation des oscillations thêta dans les processus attentionnels et d'apprentissage a été démontrée (Begus et al., 2015; Orekhova et al., 1999; Stroganova et al., 1998). D'autre part, la réorganisation des réseaux neuronaux durant la première année de vie a été aussi bien documentée, ce qui pourrait expliquer l'effet de l'âge observé (Gómez et Edgin, 2016; Wen et al., 2020; Wen et al., 2019). Nos résultats sont donc cohérents avec la littérature et démontrent que les mécanismes sous-jacents à la SN et la détection du changement, ainsi que leur évolution au cours de la première année de vie, sont bien capturés par les oscillations thêta frontales.

En ce qui concerne les potentiels évoqués, notre hypothèse a été confirmée dans le cas de l'amplitude pic à pic de la composante N450(P350/N450). Ces résultats sont cohérents avec des études qui montrent d'une part une augmentation de l'amplitude de cette composante au cours de la première année de vie (Kushnerenko, Ceponiene, Balan, Fellman, Huotilaine, et al., 2002) et d'autre part, la participation de cette composante dans la discrimination auditive (Choudhury et Benasich, 2011).

En revanche, contrairement à notre hypothèse, nous avons aussi observé une augmentation de la réponse associée à la répétition (RE par ses sigles en anglais) avec l'âge. En effet, une corrélation positive entre le RE et l'âge a été observée dans le cas de l'activité alpha frontale (5 à 10Hz; 300-500ms) mesurée à partir de la puissance spectrale sur les régions frontales gauche et droite. Cette même corrélation entre le RE et l'âge a été observée dans le cas de l'amplitude pic à pic de la composante P350(N250/P350) sur la région frontale gauche.

À cet égard, d'une part, une augmentation de l'activité alpha a été associée à la facilitation du traitement de l'information sensorielle pertinente pour une tâche à partir de favoriser l'inhibition de l'information non pertinente (Klimesch, 1999; Xie et al., 2017; Zhigalov et Jensen, 2020). D'autre part la composante P350(N250/P350) a été impliquée dans le traitement phonémique

chez le nourrisson lorsque la réponse est latéralisée à gauche (Dehaene-Lambertz et Dehaene, 1994). Enfin, la réponse RE a été associée à la reconnaissance d'un patron lors du traitement des stimuli langagiers (Bouchon et al., 2015; Gervain, Macagno, Coggi, Pena et Mehler, 2008). Ainsi, le RE observée dans le cas des oscillations alpha et de l'amplitude pic à pic de la composante P350(N250/P350) semble refléter un traitement différentiel du deuxième stimulus de la séquence /a/a/a/ chez les nourrissons plus âgés. Cette réponse différentielle, comme dans le cas des oscillations thêta, pourrait également être expliquée par la réorganisation maturationnelle des réseaux cérébraux impliqués (Wen et al., 2020; Wen et al., 2019). En effet, cette réorganisation pourrait favoriser une allocation différentielle des ressources attentionnelles, la reconnaissance d'un patron langagier et un traitement prédictif ou de type top-down plus efficaces chez les nourrissons plus âgés.

En outre, nos résultats corroborent que la SN et le RE constituent des processus complémentaires impliqués dans l'apprentissage sensoriel comme cela a été proposé dans la littérature (Kim, 2017; Recasens et al., 2015).

Par rapport à la détection du changement, nous avons aussi obtenu des résultats contraires à notre hypothèse. En effet, une diminution de la détection du changement avec l'âge a été identifiée dans le cas des oscillations alpha (puissance spectrale) et des oscillations gamma rapides (cohérence de phase). Ces résultats corroborent le fait que les nourrissons plus âgés traitent différemment les stimuli de la séquence et qu'à partir de l'analyse des différentes oscillations il est possible de démêler différents processus impliqués dans le traitement d'un même stimulus. Par exemple, nous avons observé un patron de réponse opposé entre les oscillations thêta et les oscillations alpha autant par rapport à la répétition que par rapport à la détection du changement; ce patron a été déjà rapporté dans la littérature et semble favoriser l'allocation de ressources attentionnelles et le traitement de l'information chez le nourrisson (Klimesch, 1999; Xie et al., 2017). En ce sens, nos résultats confirment des études précédentes et apportent de nouvelles évidences sur l'évolution de ce patron durant la première année de vie.

En ce qui concerne les oscillations gamma, cette activité a été associée, parmi d'autres processus, au liage sensoriel (Basar et Guntekin, 2013; Csibra, Davis, Spratling et Johnson, 2000; Tallon-

Baudry et Bertrand, 1999). De plus, l'activité gamma rapide a été plus particulièrement proposée comme le reflet d'un processus d'encodage de l'information (Mably et Colgin, 2018). Ainsi, nos résultats peuvent suggérer que les nourrissons plus âgés sont capables de mieux intégrer la séquence /a/a/a/i/, de telle sorte que le dernier stimulus de la séquence est encodé comme un stimulus fréquent, ce qui diminue la réponse gamma de détection du changement sur la région frontocentrale.

L'ensemble de nos résultats démontrent que les effets de répétition (SN et RE) et la réponse de détection du changement, évalués à l'aide des oscillations cérébrales et des potentiels évoqués, reflètent bien la trajectoire développementale des réseaux cérébraux sous-jacents durant la première année de vie.

Effet des habiletés adaptatives

En ce qui concerne notre hypothèse d'une corrélation positive entre la SN et les habiletés adaptatives, il est intéressant de noter qu'elle a été confirmée par rapport à l'activité thêta frontale. En effet, les nourrissons avec des scores plus élevés dans le domaine des habiletés pratiques ont montré plus de SN, mesurée à partir de la puissance spectrale, dans les oscillations thêta. Ce résultat suggère que la base neuronale de cette activité n'est pas seulement configurée par la maturation cérébrale associée à l'âge, mais que les habiletés du nourrisson pour interagir adéquatement avec son environnement jouent aussi un rôle fondamental. Ainsi, nos résultats sont cohérents avec la littérature scientifique précédente qui montre un lien entre l'activité thêta, l'apprentissage actif et le comportement exploratoire de l'enfant (Begus et Bonawitz, 2020; Begus et al., 2015; Orekhova, Stroganova, Posikera et Elam, 2006). De plus, ils apportent de nouvelles évidences sur le lien entre SN et le comportement adaptatif du nourrisson durant la première année de vie.

En outre, un lien entre le RE et les habiletés adaptatives a été aussi observé. Effectivement, les nourrissons avec des scores plus élevés des habiletés adaptatives dans les trois domaines, conceptuel, pratique et social, ont montré plus de RE mesuré à partir de la puissance spectrale dans les oscillations gamma rapides, sur les régions frontocentrale et frontale droites. Ces résultats sont cohérents avec la littérature qui souligne le rôle des oscillations gamma dans

différents aspects du fonctionnement cognitif comme la perception, le contrôle attentionnel, la mémoire et le langage (Colgin et Moser, 2010; Colzato, Steenbergen et Sellaro, 2017; Jensen, Spaak et Zumer, 2014; Ortiz-Mantilla et al., 2013; Ortiz-Mantilla et al., 2016; Tiesinga et Sejnowski, 2009). À cet égard, il a été proposé que la génération des oscillations gamma repose sur l'activité inhibitrice des interneurones GABAergiques, et l'activité gamma rapide semble plus particulièrement associée à l'activité des interneurones en panier contenant de la parvalbulime (PV) (Jensen et al., 2014; Keeley, Fenton et Rinzel, 2017). Deux mécanismes principaux seraient à la base de cette activité, à savoir : le mécanisme du réseau gamma interneuronal (ING par ses sigles en anglais) et le mécanisme du réseau pyramidal interneuronal (PING par ses sigles en anglais). Le réseau gamma interneuronal impliquerait seulement des interactions inhibitrices entre les interneurones, tandis que le réseau pyramidal interneuronal impliquerait l'activité excitatrice des neurones pyramidaux et l'activité inhibitrice des interneurones (Buzsáki et Wang, 2012; Jensen et al., 2014; Keeley et al., 2017). Ces deux mécanismes seraient essentiels pour la synchronisation de différentes populations neuronales lors du traitement de l'information afin d'assurer un fonctionnement cérébral optimal (Başar, Başar-Eroglu, Karakaş et Schürmann, 2001; Jensen et al., 2014; Keeley et al., 2017; Tiesinga et Sejnowski, 2009). Dans le contexte de notre étude, ces mécanismes semblent favoriser un traitement différentiel de la séquence de voyelles présentée chez les nourrissons avec des habiletés adaptatives plus élevées. Le fait que le RE a été principalement observé sur les régions frontocentrale et frontale droites peut indiquer la facilitation d'un processus attentionnel que favorisent le liage et l'encodage des stimuli dans un patron chez les nourrissons avec les habiletés adaptatives plus élevées.

De même, les nourrissons avec des scores plus élevés des habiletés adaptatives conceptuelles ont montré une diminution de la latence de la composante P350, dans la région frontale gauche, associée à l'augmentation du RE. La diminution de la latence associée à la répétition a été interprétée comme le reflet d'un traitement de l'information plus efficace (Gotts, 2016; Gotts, Chow et Martin, 2012). Donc, ce résultat suggère que les habiletés adaptatives conceptuelles favorisent un traitement phonémique plus efficace des stimuli langagiers chez le nourrisson.

Dans son ensemble, nos résultats confirment un lien entre les effets de répétition (SN et RE) et la détection du changement avec le développement cognitif et comportemental du nourrisson.

Ainsi, nos résultats sont cohérents avec la théorie du codage prédictive qui propose que ces réponses impliquent non seulement des mécanismes de bas niveau (bottom-up), mais aussi des mécanismes de haut niveau (top-down) qui facilitent la prédiction et l'apprentissage sensoriel (Garrido, Kilner, Kiebel, et al., 2009; Garrido, Kilner, Stephan, et al., 2009). En outre, il ressort de cette étude que les oscillations thêta (3-5Hz) et gamma rapide (80-90Hz) frontocentrales constituent les indices les plus sensibles autant à la maturation cérébrale qu'au fonctionnement adaptatif du nourrisson lors de l'évaluation des effets de répétition et de la détection du changement.

Évaluation de l'effet de la macrocéphalie comme trait isolé sur le signal cérébral

Effet de la macrocéphalie sur l'entropie multiéchelle comme mesure de la complexité cérébrale.

Nous avons commencé par évaluer l'impact de la macrocéphalie sur le fonctionnement cérébral du nourrisson à l'état de repos. À cet effet, nous avons comparé la complexité cérébrale à l'état de repos, mesurée à partir de l'entropie multiéchelle, entre un groupe témoin et un groupe macrocéphale. Nous avons émis l'hypothèse d'une diminution de la complexité cérébrale chez le groupe macrocéphale. Nos résultats ont effectivement confirmé une diminution de l'indice de complexité sur les régions fronto-centrale, temporale gauche, temporale droite, pariétale et occipitale, chez les nourrissons macrocéphales. La complexité cérébrale a été proposée comme indice de la connectivité cérébrale (McDonough et Nashiro, 2014; Wang et al., 2018), donc la diminution de la complexité chez le groupe macrocéphale suggère que la connectivité cérébrale peut être affectée dans ce groupe. De plus, cette diminution a été principalement observée dans les échelles grossières, ce qui suggère que les interactions entre les régions cérébrales plus distribuées sont les plus affectées. En effet, la littérature montre que l'entropie observée dans les échelles temporelles plus grossières reflète les interactions entre les régions distales du cerveau (McIntosh et al., 2014; Mizuno et al., 2010; Takahashi et al., 2010; Wang et al., 2018). Bien que ces résultats semblent coïncider avec les études qui montrent des altérations de la connectivité des réseaux fonctionnels qui regroupent des régions distales chez la population macrocéphale

touchée par l'autisme (Lewis et al., 2017; Lewis et al., 2013), dans le cas de notre étude, nos participants ne présentaient pas des traits autistiques ni des facteurs de risque associés. Ainsi, les différences identifiées peuvent simplement refléter l'effet de la taille du cerveau en soi même. Effectivement, il a été documenté que les variations par rapport à la taille du cerveau peuvent avoir un impact sur l'organisation cérébrale (Changizi, 2007; Karbowski, 2003; Lewis et al., 2013). De plus, d'une part, comme il a été mentionné précédemment, la première année de vie se caractérise par une constante réorganisation cérébrale (Wen et al., 2020; Wen et al., 2019) et d'autre part, une plus forte augmentation de la complexité dans les échelles plus grossières a été rapportée durant la première année de vie (Hasegawa et al., 2018). Ainsi, cette réorganisation cérébrale pourrait surtout impliquer les réseaux à longue distance, de telle manière qu'ils seraient les plus affectés par la macrocéphalie durant cette période.

Ensemble, ces données suggèrent que la macrocéphalie comme trait isolé affecte significativement l'activité cérébrale du nourrisson à l'état de repos. Nous allons ensuite discuter l'impact de la macrocéphalie sur l'apprentissage sensoriel.

Effet de la macrocéphalie sur la SN et la détection du changement

Afin d'approfondir notre compréhension sur l'impact de la macrocéphalie sur le fonctionnement cérébral durant la première année de vie, nous avons dirigé ensuite notre intérêt à évaluer l'impact de la macrocéphalie sur la SN et la réponse de détection du changement comme indicateurs de l'apprentissage sensoriel. À cet effet, nous avons comparé les réponses de SN et de détection du changement mesuré à l'aide des potentiels évoqués et des oscillations cérébrales entre un groupe témoin et un groupe macrocéphale. Nous avons émis l'hypothèse que la macrocéphalie serait associée à une diminution de la SN et de la détection du changement. Cependant, nos résultats ont révélé des patrons de réponse inattendus. En effet, tout d'abord, il ressort de cette étude que l'effet du groupe a été principalement capturé par les oscillations cérébrales et plus particulièrement, par les oscillations bêta. En effet, nous avons constaté un patron de réponse opposé entre les groupes sur le plan des oscillations bêta. Ce patron a été caractérisé par une forte réponse initiale et une plus forte détection du changement chez le groupe macrocéphale lorsque la cohérence de phase a été analysée. En revanche, lorsque la puissance spectrale a été mesurée, une corrélation négative entre la réponse de détection du

changement et le volume cérébral a été observée, confirmant partiellement notre hypothèse. Ces résultats, apparemment contradictoires, sont cohérents avec les études qui montrent que la puissance spectrale et la cohérence de phase reflètent différents processus (Bidelman, 2015; Mahmud, Yeasin et Bidelman, 2021). En effet, tandis que la cohérence de phase est principalement associée à la réponse évoquée par le stimulus, la puissance spectrale comprend la réponse évoquée plus d'autres processus induits par la tâche, y compris des processus de haut-niveau (top-down) (Busch, Schadow, Fründ et Herrmann, 2006; Chen et al., 2012; Schneider, Debener, Oostenveld et Engel, 2008). D'autre part, il a été proposé que les oscillations bêta reflètent le niveau de vigilance et d'activation corticale (Gola, Kamiński, Brzezicka et Wróbel, 2012; Gola, Magnuski, Szumska et Wróbel, 2013; Kamiński, Brzezicka, Gola et Wróbel, 2012). Dans ce contexte, nos résultats suggèrent que les nourrissons macrocéphales montrent un niveau de vigilance et d'activation corticale plus élevé associé aux stimuli initial et final de la séquence standard (/a/a/a/i/). En revanche, la corrélation négative entre la réponse de détection du changement et le volume cérébral observée à partir de la puissance spectrale bêta suggère l'affectation d'un processus du type top-down. À cet égard, une fonction inhibitrice qui favorise l'encodage de l'information pertinente dans la mémoire de travail (Schmidt et al., 2019), ainsi que la reconnaissance des stimuli déjà stockés dans la mémoire, constituent des processus de haut niveau qui ont été aussi associés aux oscillations bêta (Bidelman, 2015; Shahin, Picton et Miller, 2009). De cette façon, nos résultats suggèrent que ces processus pourraient être affectés par la macrocéphalie.

En résumé, nos résultats documentent pour la première fois un traitement différentiel de la répétition et du changement chez les nourrissons macrocéphales durant la première année de vie. Ce traitement différentiel s'exprime principalement comme une plus forte sensibilité au changement, capturée par la cohérence de phase des oscillations bêta. De même, certaines différences dans les processus de haut niveau (top-down) ont été détectées à l'aide de la puissance spectrale bêta. Or, rappelons que tous nos participants présentent un développement cognitif et comportemental dans les normes au moment de l'évaluation. Cela dit, nos résultats pourraient simplement refléter différences individuelles sur le plan du traitement de l'information. Cependant, l'approfondissement sur ces différences pourrait apporter des

informations pertinentes pour guider une intervention lorsque la présence de facteurs de risque additionnels favorise la manifestation d'un trouble développemental.

Synthèse de l'effet de la macrocéphalie sur le signal EEG

Dans son ensemble, nos données suggèrent que la macrocéphalie comme trait isolé affecte significativement le fonctionnement cérébral durant la première année de vie. D'une part, l'étude de la complexité a montré des différences fonctionnelles à l'état de repos entre les groupes. Ces différences ont été plus marquées dans les échelles grossières, suggérant des modifications sur le plan de la connectivité distale chez le groupe macrocéphale. D'autre part, l'étude de la SN et de la détection du changement a révélé des patrons différents de réponses, étant donné que les bébés macrocéphales sont plus sensibles au changement. Cependant, cet impact pourrait simplement contribuer aux différences individuelles sans nécessairement constituer un indice de pathologie. Un suivi de cette population s'avère pertinent afin de mieux déterminer l'impact à long terme de la présence d'une macrocéphalie comme trait isolé durant la première année de vie.

Limites

L'enregistrement du signal EEG chez le nourrisson comporte souvent certaines limites et cette recherche n'a pas été l'exception. Une première limite concerne la petite et moyenne taille d'effet de nos résultats (articles 1 et 3), ce qui reflète l'énorme variabilité qui caractérise le neurodéveloppement durant la première année de vie.

D'autre part, dans le cas de certains participants, le nombre d'essais (articles 1 et 3) ou de segments (article 2) disponibles pour les analyses a été réduit principalement en raison des artefacts comme les mouvements des yeux et de la tête, ce qui a affecté notre ratio signal/bruit. Ce même facteur a contribué à la diminution de notre taille d'échantillon pour les analyses à l'état de repos de la deuxième étude de cette thèse. Enfin, le nombre limité d'essais de la séquence déviante globale ne nous a pas permis de l'analyser.

En ce qui concerne nos analyses, bien que nous ayons utilisé des régions d'intérêt afin de minimiser les effets spatiaux par l'entremise du moyennage du signal de plusieurs électrodes,

l'inclusion des analyses de source aurait permis d'identifier les générateurs des composantes et d'assurer leur indépendance.

Perspectives

Sur le plan clinique

Bien que cette thèse contribue à valider la sensibilité des effets de répétition (SN et RE) et de la réponse de détection du changement à la maturation cérébrale et au fonctionnement cognitif et comportemental du nourrisson durant la première année de vie, le suivi longitudinal de notre cohorte permettra l'évaluation de la valeur prédictive de ces indices par rapport au développement cognitif ultérieur de l'enfant. Cette étape est indispensable afin de déterminer leur éventuelle utilité clinique.

De même, comme nous avons mentionné préalablement, le suivi longitudinal de notre cohorte macrocéphalique s'avère nécessaire afin de mieux déterminer l'impact à long terme de la présence d'une macrocéphalie en tant que trait isolé durant la première année de vie.

Sur le plan théorique

Plusieurs possibilités de recherche s'ouvrent à partir de nos résultats sur le plan théorique. Tout d'abord, en partant de nos limites, il serait intéressant d'incorporer l'analyse de localisation de source afin de pouvoir approfondir les effets de répétition et la détection de la nouveauté par l'entremise de nouvelles approches comme la théorie de graphes et les analyses de causalité. De même, l'analyse de la connectivité fonctionnelle serait souhaitable surtout par rapport à l'impact de la macrocéphalie afin de mieux préciser le lien entre la complexité et la connectivité dans cette population.

Conclusion

La première année de vie a été reconnue comme une période critique du neurodéveloppement grâce à la prédominance de la plasticité cérébrale. Cependant, la disponibilité d'indices permettant de capturer les mécanismes de réorganisation cérébrale caractéristiques de cette période, ainsi que les interactions avec différents facteurs de risque, demeure encore limitée.

Dans ce contexte, cette recherche a atteint l'objectif de caractériser les effets de répétition (SN et RE) et la réponse de détection du changement durant la première année de vie, révélant différents patrons de réponses en fonction de la maturation cérébrale associée à l'âge et du développement adaptatif du nourrisson. Ces résultats soulignent la valeur de ces réponses comme indices électrophysiologiques du neurodéveloppement et du développement cognitif et comportemental du nourrisson durant la première année de vie.

Dans un deuxième temps, les résultats de cette recherche ont mis en évidence l'impact de la macrocéphalie comme trait isolé sur le signal EEG du nourrisson évalué à l'aide de l'entropie, des effets de répétition, et de la détection du changement durant la première année de vie. Ces données contribuent à susciter l'intérêt pour mieux comprendre cet impact et ses effets à long terme.

Dans son ensemble, les données apportées par cette recherche soulignent le rôle fondamental de l'analyse du signal EEG, à l'état de repos et associé à une tâche, comme outil d'évaluation du neurodéveloppement et du développement adaptatif du nourrisson.

Références bibliographiques (Chapitres 1-5 et Chapitre 10)

- Alho, K., Sainio, K., Sajaniemi, N., Reinikainen, K. et Näätänen, R. (1990). Event-related brain potential of human newborns to pitch change of an acoustic stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 77(2), 151-155. doi: 10.1016/0168-5597(90)90031-8
- Bailey, C. H., Kandel, E. R. et Harris, K. M. (2015). Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7(7), a021758. doi: 10.1101/cshperspect.a021758
- Barker, G. R. et Warburton, E. C. (2011). When is the hippocampus involved in recognition memory? *J Neurosci*, 31(29), 10721-10731. doi: 10.1523/jneurosci.6413-10.2011
- Bartholomeusz, H. H., Courchesne, E. et Karns, C. M. (2002). Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics*, 33(5), 239-241. doi: 10.1055/s-2002-36735
- Başar, E., Başar-Eroglu, C., Karakaş, S. et Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol*, 39(2-3), 241-248. doi: 10.1016/s0167-8760(00)00145-8
- Basar, E. et Guntekin, B. (2013). Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. *Suppl Clin Neurophysiol*, 62, 303-341.
- Bashore, T. R. et van der Molen, M. W. (1991). Discovery of the P300: a tribute. *Biol Psychol*, 32(2-3), 155-171. doi: 10.1016/0301-0511(91)90007-4
- Basirat, A., Dehaene, S. et Dehaene-Lambertz, G. (2014). A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition*, 132(2), 137-150. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cognition.2014.03.013>
- Bassett, D. S. et Gazzaniga, M. S. (2011). Understanding complexity in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(5), 200-209. doi: 10.1016/j.tics.2011.03.006
- Begus, K. et Bonawitz, E. (2020). The rhythm of learning: Theta oscillations as an index of active learning in infancy. *Dev Cogn Neurosci*, 45, 100810. doi: 10.1016/j.dcn.2020.100810
- Begus, K., Southgate, V. et Gliga, T. (2015). Neural mechanisms of infant learning: differences in frontal theta activity during object exploration modulate subsequent object recognition. *Biol Lett*, 11(5), 20150041. doi: 10.1098/rsbl.2015.0041
- Benasich, A. A., Choudhury, N. A., Realpe-Bonilla, T. et Roesler, C. P. (2014). Plasticity in developing brain: active auditory exposure impacts prelinguistic acoustic mapping. *J Neurosci*, 34(40), 13349-13363. doi: 10.1523/jneurosci.0972-14.2014
- Bidelman, G. M. (2015). Induced neural beta oscillations predict categorical speech perception abilities. *Brain Lang*, 141, 62-69. doi: 10.1016/j.bandl.2014.11.003
- Blackford, J. U., Buckholz, J. W., Avery, S. N. et Zald, D. H. (2010). A unique role for the human amygdala in novelty detection. *NeuroImage*, 50(3), 1188-1193. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.083
- Bornstein, M. H. et Benasich, A. A. (1986). Infant Habituation: Assessments of Individual Differences and Short-Term Reliability at Five Months. *Child Development*, 57(1), 87-99. doi: 10.2307/1130640

- Bornstein, M. H. et Sigman, M. D. (1986). Continuity in Mental Development from Infancy. *Child Development*, 57(2), 251-274. doi: 10.2307/1130581
- Bortfeld, H., Shaw, K. et Depowski, N. (2013). Disentangling the influence of salience and familiarity on infant word learning: methodological advances. *Front Psychol*, 4, 175. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00175
- Bosl, W., Tierney, A., Tager-Flusberg, H. et Nelson, C. (2011). EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC medicine*, 9, 18-18. doi: 10.1186/1741-7015-9-18
- Bosl, W. J., Tager-Flusberg, H. et Nelson, C. A. (2018). EEG Analytics for Early Detection of Autism Spectrum Disorder: A data-driven approach. *Sci Rep*, 8(1), 6828. doi: 10.1038/s41598-018-24318-x
- Boucher, M.-A., Lippé, S., Dupont, C., Knoth, I. S., Lopez, G., Shams, R., . . . Kadoury, S. (2018). Computer-aided lateral ventricular and brain volume measurements in 3D ultrasound for assessing growth trajectories in newborns and neonates. *Physics in Medicine & Biology*, 63(22), 225012. doi: 10.1088/1361-6560/aaea85
- Bouchon, C., Nazzi, T. et Gervain, J. (2015). Hemispheric Asymmetries in Repetition Enhancement and Suppression Effects in the Newborn Brain. *PLoS ONE*, 10(10), e0140160. doi: 10.1371/journal.pone.0140160
- Brady, R. J., Basile, B. M. et Hampton, R. R. (2019). Hippocampal damage attenuates habituation to videos in monkeys. *Hippocampus*, 29(11), 1121-1126. doi: 10.1002/hipo.23155
- Busch, N. A., Schadow, J., Fründ, I. et Herrmann, C. S. (2006). Time-frequency analysis of target detection reveals an early interface between bottom-up and top-down processes in the gamma-band. *NeuroImage*, 29(4), 1106-1116. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.009
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Buzsáki, G. et Wang, X. J. (2012). Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*, 35, 203-225. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150444
- Campbell, D. J., Chang, J. et Chawarska, K. (2014). Early Generalized Overgrowth in Autism Spectrum Disorder: Prevalence Rates, Gender Effects, and Clinical Outcomes. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(10), 1063-1073.e1065. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.07.008
- Cantiani, C., Ortiz-Mantilla, S., Riva, V., Piazza, C., Bettoni, R., Musacchia, G., . . . Benasich, A. A. (2019). Reduced left-lateralized pattern of event-related EEG oscillations in infants at familial risk for language and learning impairment. *NeuroImage. Clinical*, 22, 101778-101778. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101778
- Cantiani, C., Riva, V., Piazza, C., Bettoni, R., Molteni, M., Choudhury, N., . . . Benasich, A. A. (2016). Auditory discrimination predicts linguistic outcome in Italian infants with and without familial risk for language learning impairment. *Dev Cogn Neurosci*, 20, 23-34. doi: 10.1016/j.dcn.2016.03.002
- Casey, B. J. et Richards, J. E. (1991). A refractory period for the heart rate response in infant visual attention. *Dev Psychobiol*, 24(5), 327-340. doi: 10.1002/dev.420240503
- Changizi, M. (2007). Scaling the Brain and Its Connections. *Evolution of Nervous Systems, Vol. 3*. doi: 10.1016/B0-12-370878-8/00061-6
- Chen, C. C., Kiebel, S. J., Kilner, J. M., Ward, N. S., Stephan, K. E., Wang, W. J. et Friston, K. J. (2012). A dynamic causal model for evoked and induced responses. *NeuroImage*, 59(1), 340-348. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.066

- Cheour-Luhtanen, M., Alho, K., Sainio, K., Rinne, T., Reinikainen, K., Pohjavuori, M., . . . Näätänen, R. (1996). The ontogenetically earliest discriminative response of the human brain. *Psychophysiology*, *33*(4), 478-481. doi: 10.1111/j.1469-8986.1996.tb01074.x
- Choudhury, N. et Benasich, A. A. (2011). Maturation of auditory evoked potentials from 6 to 48 months: prediction to 3 and 4 year language and cognitive abilities. *Clin Neurophysiol*, *122*(2), 320-338. doi: 10.1016/j.clinph.2010.05.035
- Chugani, H. T. (1998). A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med*, *27*(2), 184-188. doi: 10.1006/pmed.1998.0274
- Colgin, L. L. et Moser, E. I. (2010). Gamma oscillations in the hippocampus. *Physiology (Bethesda)*, *25*(5), 319-329. doi: 10.1152/physiol.00021.2010
- Colombo, J. (1993). *Infant cognition: Predicting later intellectual functioning*. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc.
- Colombo, J. et Mitchell, D. W. (2009). Infant visual habituation. *Neurobiology of learning and memory*, *92*(2), 225-234. doi: 10.1016/j.nlm.2008.06.002
- Colombo, J., Shaddy, D. J., Richman, W. A., Maikranz, J. M. et Blaga, O. M. (2004). The Developmental Course of Habituation in Infancy and Preschool Outcome. *Infancy*, *5*(1), 1-38. doi: 10.1207/s15327078in0501_1
- Colzato, L. S., Steenbergen, L. et Sellaro, R. (2017). The effect of gamma-enhancing binaural beats on the control of feature bindings. *Exp Brain Res*, *235*(7), 2125-2131. doi: 10.1007/s00221-017-4957-9
- Cortesa, C. S., Hudac, C. M. et Molfese, D. L. (2019). Dynamic effects of habituation and novelty detection on newborn event-related potentials. *Brain Lang*, *199*, 104695. doi: 10.1016/j.bandl.2019.104695
- Costa, M., Goldberger, A. L. et Peng, C. K. (2002). Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett*, *89*(6), 068102. doi: 10.1103/PhysRevLett.89.068102
- Costa, M., Goldberger, A. L. et Peng, C. K. (2005). Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, *71*(2 Pt 1), 021906. doi: 10.1103/PhysRevE.71.021906
- Côté, V., Lalancette, È., Knoth, I. S., Côté, L., Agbogba, K., Vannasing, P., . . . Lippé, S. (2020). Distinct Patterns of Repetition Suppression in Fragile X Syndrome, Down Syndrome, Tuberous Sclerosis Complex and Mutations in SYNGAP1. *Brain Res*, 147205. doi: 10.1016/j.brainres.2020.147205
- Courage, M. L., Reynolds, G. D. et Richards, J. E. (2006). Infants' attention to patterned stimuli: developmental change from 3 to 12 months of age. *Child Dev*, *77*(3), 680-695. doi: 10.1111/j.1467-8624.2006.00897.x
- Courchesne, E. et Pierce, K. (2005). Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Dev Neurosci*, *23*(2-3), 153-170. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2005.01.003
- Courchesne, E., Redcay, E., Morgan, J. T. et Kennedy, D. P. (2005). Autism at the beginning: Microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism. *Development and Psychopathology*, *17*(3), 577-597. doi: 10.1017/S0954579405050285

- Csibra, G., Davis, G., Spratling, M. W. et Johnson, M. H. (2000). Gamma oscillations and object processing in the infant brain. *Science*, *290*(5496), 1582-1585.
- Deguire, F., Thébault-Dagher, F., Barlaam, F., Côté, V., Knoth, I. S., Lafontaine, M. P., . . . Lippé, S. (2019). The relationship between acute stress and EEG repetition suppression in infants. *Psychoneuroendocrinology*, *104*, 203-209. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.03.004
- Dehaene-Lambertz, G. et Dehaene, S. (1994). Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants. *Nature*, *370*(6487), 292-295. doi: 10.1038/370292a0
- Denier, N., Steinberg, G., van Elst, L. T. et Bracht, T. (2022). The role of head circumference and cerebral volumes to phenotype male adults with autism spectrum disorder. *Brain Behav*, *12*(3), e2460. doi: 10.1002/brb3.2460
- Diamond, A. (1990). Rate of maturation of the hippocampus and the developmental progression of children's performance on the delayed non-matching to sample and visual paired comparison tasks. *Ann N Y Acad Sci*, *608*, 394-426; discussion 426-333. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb48904.x
- Dinstein, I., Haar, S., Atsmon, S. et Schtaerman, H. (2017). No evidence of early head circumference enlargements in children later diagnosed with autism in Israel. *Mol Autism*, *8*, 15. doi: 10.1186/s13229-017-0129-9
- Doeller, C. F., Opitz, B., Mecklinger, A., Krick, C., Reith, W. et Schroger, E. (2003). Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *NeuroImage*, *20*(2), 1270-1282. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00389-6
- Domsch, H., Lohaus, A. et Thomas, H. (2009). Prediction of childhood cognitive abilities from a set of early indicators of information processing capabilities. *Infant Behav Dev*, *32*(1), 91-102. doi: 10.1016/j.infbeh.2008.10.006
- Dupont, C., Castellanos-Ryan, N., Séguin, J. R., Muckle, G., Simard, M. N., Shapiro, G. D., . . . Lippé, S. (2018). The Predictive Value of Head Circumference Growth during the First Year of Life on Early Child Traits. *Sci Rep*, *8*(1), 9828. doi: 10.1038/s41598-018-28165-8
- Duque, D., Ayala, Y. A. et Malmierca, M. S. (2015). Deviance detection in auditory subcortical structures: what can we learn from neurochemistry and neural connectivity? *Cell Tissue Res*, *361*(1), 215-232. doi: 10.1007/s00441-015-2134-7
- Eacott, M. J. et Easton, A. (2007). On familiarity and recall of events by rats. *Hippocampus*, *17*(9), 890-897. doi: 10.1002/hipo.20325
- Emberson, L. L., Boldin, A. M., Robertson, C. E., Cannon, G. et Aslin, R. N. (2018). Expectation affects neural repetition suppression in infancy. *Dev Cogn Neurosci*. doi: 10.1016/j.dcn.2018.11.001
- Emberson, L. L., Cannon, G., Palmeri, H., Richards, J. E. et Aslin, R. N. (2017). Using fNIRS to examine occipital and temporal responses to stimulus repetition in young infants: Evidence of selective frontal cortex involvement. *Dev Cogn Neurosci*, *23*, 26-38. doi: 10.1016/j.dcn.2016.11.002
- Emberson, L. L., Richards, J. E. et Aslin, R. N. (2015). Top-down modulation in the infant brain: Learning-induced expectations rapidly affect the sensory cortex at 6 months. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *112*(31), 9585-9590. doi: 10.1073/pnas.1510343112
- Fagan, J. F., 3rd. (1973). Infants' delayed recognition memory and forgetting. *J Exp Child Psychol*, *16*(3), 424-450. doi: 10.1016/0022-0965(73)90005-2

- Fantz, R. L. (1956). A Method for Studying Early Visual Development. *Perceptual and Motor Skills*, 6(1), 13-15. doi: 10.2466/pms.1956.6.g.13
- Fantz, R. L. (1964). VISUAL EXPERIENCE IN INFANTS: DECREASED ATTENTION TO FAMILIAR PATTERNS RELATIVE TO NOVEL ONES. *Science*, 146(3644), 668-670. doi: 10.1126/science.146.3644.668
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1456), 815-836. doi: 10.1098/rstb.2005.1622
- Gao, W., Alcauter, S., Elton, A., Hernandez-Castillo, C. R., Smith, J. K., Ramirez, J. et Lin, W. (2015). Functional Network Development During the First Year: Relative Sequence and Socioeconomic Correlations. *Cereb Cortex*, 25(9), 2919-2928. doi: 10.1093/cercor/bhu088
- Garrido, M. I., Barnes, G. R., Kumaran, D., Maguire, E. A. et Dolan, R. J. (2015). Ventromedial prefrontal cortex drives hippocampal theta oscillations induced by mismatch computations. *NeuroImage*, 120, 362-370. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.016
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Kiebel, S. J., Stephan, K. E., Baldeweg, T. et Friston, K. J. (2009). Repetition suppression and plasticity in the human brain. *NeuroImage*, 48(1), 269-279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.034>
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E. et Friston, K. J. (2009). The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(3), 453-463. doi: 10.1016/j.clinph.2008.11.029
- Gervain, J., Macagno, F., Cogoi, S., Pena, M. et Mehler, J. (2008). The neonate brain detects speech structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(37), 14222-14227. doi: 10.1073/pnas.0806530105
- Gilmore, J. H., Lin, W., Prastawa, M. W., Looney, C. B., Vetsa, Y. S., Knickmeyer, R. C., . . . Gerig, G. (2007). Regional gray matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain. *J Neurosci*, 27(6), 1255-1260. doi: 10.1523/jneurosci.3339-06.2007
- Girault, J. B. et Piven, J. (2020). The Neurodevelopment of Autism from Infancy Through Toddlerhood. *Neuroimaging Clin N Am*, 30(1), 97-114. doi: 10.1016/j.nic.2019.09.009
- Glanzman, D. L. (2009). Habituation in Aplysia: the Cheshire cat of neurobiology. *Neurobiol Learn Mem*, 92(2), 147-154. doi: 10.1016/j.nlm.2009.03.005
- Gola, M., Kamiński, J., Brzezicka, A. et Wróbel, A. (2012). β band oscillations as a correlate of alertness--changes in aging. *Int J Psychophysiol*, 85(1), 62-67. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.09.001
- Gola, M., Magnuski, M., Szumska, I. et Wróbel, A. (2013). EEG beta band activity is related to attention and attentional deficits in the visual performance of elderly subjects. *Int J Psychophysiol*, 89(3), 334-341. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.05.007
- Gómez, R. L. et Edgin, J. O. (2016). The extended trajectory of hippocampal development: Implications for early memory development and disorder. *Dev Cogn Neurosci*, 18, 57-69. doi: 10.1016/j.dcn.2015.08.009
- Gotts, S. J. (2016). Incremental learning of perceptual and conceptual representations and the puzzle of neural repetition suppression. *Psychon Bull Rev*, 23(4), 1055-1071. doi: 10.3758/s13423-015-0855-y
- Gotts, S. J., Chow, C. C. et Martin, A. (2012). Repetition Priming and Repetition Suppression: A Case for Enhanced Efficiency Through Neural Synchronization. *Cognitive neuroscience*, 3(3-4), 227-237. doi: 10.1080/17588928.2012.670617

- Grill-Spector, K., Henson, R. et Martin, A. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends Cogn Sci*, 10(1), 14-23. doi: 10.1016/j.tics.2005.11.006
- Groves, P. M. et Thompson, R. F. (1970). Habituation: A dual-process theory. *Psychol Rev*, 77(5), 419-450. doi: 10.1037/h0029810
- Gruber, M. J., Watrous, A. J., Ekstrom, A. D., Ranganath, C. et Otten, L. J. (2013). Expected reward modulates encoding-related theta activity before an event. *NeuroImage*, 64(6), 68-74. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.07.064
- Guderian, S., Schott, B. H., Richardson-Klavehn, A. et Düzel, E. (2009). Medial temporal theta state before an event predicts episodic encoding success in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(13), 5365-5370. doi: 10.1073/pnas.0900289106
- Guiraud, J. A., Kushnerenko, E., Tomalski, P., Davies, K., Ribeiro, H. et Johnson, M. H. (2011). Differential habituation to repeated sounds in infants at high risk for autism. *Neuroreport*, 22(16), 845-849. doi: 10.1097/WNR.0b013e32834c0bec
- Guttorm, T. K., Leppänen, P. H., Hämäläinen, J. A., Eklund, K. M. et Lytinen, H. J. (2010). Newborn event-related potentials predict poorer pre-reading skills in children at risk for dyslexia. *J Learn Disabil*, 43(5), 391-401. doi: 10.1177/0022219409345005
- Háden, G. P., Németh, R., Török, M. et Winkler, I. (2015). Predictive processing of pitch trends in newborn infants. *Brain Research*, 1626, 14-20. doi: 10.1016/j.brainres.2015.02.048
- Háden, G. P., Németh, R., Török, M. et Winkler, I. (2016). Mismatch response (MMR) in neonates: Beyond refractoriness. *Biological Psychology*, 117, 26-31. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.02.004
- Hasegawa, C., Takahashi, T., Yoshimura, Y., Nobukawa, S., Ikeda, T., Saito, D. N., . . . Kikuchi, M. (2018). Developmental Trajectory of Infant Brain Signal Variability: A Longitudinal Pilot Study. *Front Neurosci*, 12, 566. doi: 10.3389/fnins.2018.00566
- Hazlett, H. C., Gu, H., Munsell, B. C., Kim, S. H., Styner, M., Wolff, J. J., . . . Piven, J. (2017). Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*, 542(7641), 348-351. doi: 10.1038/nature21369
- He, C., Hotson, L. et Trainor, L. J. (2009). Development of infant mismatch responses to auditory pattern changes between 2 and 4 months old. *Eur J Neurosci*, 29(4), 861-867. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06625.x
- Heisz, J. J. et McIntosh, A. R. (2013). Applications of EEG neuroimaging data: event-related potentials, spectral power, and multiscale entropy. *J Vis Exp*(76). doi: 10.3791/50131
- Huttenlocher, P. R. et Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 387(2), 167-178. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z
- Isler, J. R., Tarullo, A. R., Grieve, P. G., Housman, E., Kaku, M., Stark, R. I. et Fifer, W. P. (2012). Toward an electrocortical biomarker of cognition for newborn infants. *Developmental Science*, 15(2), 260-271. doi: 10.1111/j.1467-7687.2011.01122.x
- Jabès, A. et Nelson, C. A. (2015). 20 years after “The ontogeny of human memory: A cognitive neuroscience perspective,” where are we? *International Journal of Behavioral Development*, 39(4), 293-303. doi: 10.1177/0165025415575766
- Janjarasjitt, S., Scher, M. S. et Loparo, K. A. (2008). Nonlinear dynamical analysis of the neonatal EEG time series: the relationship between neurodevelopment and complexity. *Clin Neurophysiol*, 119(4), 822-836. doi: 10.1016/j.clinph.2007.11.012

- Jensen, O., Spaak, E. et Zumer, J. M. (2014). Human Brain Oscillations: From Physiological Mechanisms to Analysis and Cognition. Dans S. Supek & C. J. Aine (dir.), *Magnetoencephalography: From Signals to Dynamic Cortical Networks* (p. 359-403). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Jones, S. et Samanta, D. (2020). *Macrocephaly (StatPearls)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- Kafkas, A. et Montaldi, D. (2018). How do memory systems detect and respond to novelty? *Neurosci Lett*, *680*, 60-68. doi: 10.1016/j.neulet.2018.01.053
- Kamiński, J., Brzezicka, A., Gola, M. et Wróbel, A. (2012). Beta band oscillations engagement in human alertness process. *International Journal of Psychophysiology*, *85*(1), 125-128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.11.006>
- Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, *294*(5544), 1030-1038. doi: 10.1126/science.1067020
- Kandel, E. R., Dudai, Y. et Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, *157*(1), 163-186. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.001
- Karbowski, J. (2003). How does connectivity between cortical areas depend on brain size? Implications for efficient computation. *J Comput Neurosci*, *15*(3), 347-356. doi: 10.1023/a:1027467911225
- Kavsek, M. (2013). The comparator model of infant visual habituation and dishabituation: recent insights. *Dev Psychobiol*, *55*(8), 793-808. doi: 10.1002/dev.21081
- Kavsek, M. et Bornstein, M. H. (2010). Visual habituation and dishabituation in preterm infants: a review and meta-analysis. *Res Dev Disabil*, *31*(5), 951-975. doi: 10.1016/j.ridd.2010.04.016
- Keeley, S., Fenton, A. A. et Rinzel, J. (2017). Modeling fast and slow gamma oscillations with interneurons of different subtype. *J Neurophysiol*, *117*(3), 950-965. doi: 10.1152/jn.00490.2016
- Kim, H. (2017). Brain regions that show repetition suppression and enhancement: A meta-analysis of 137 neuroimaging experiments. *Hum Brain Mapp*, *38*(4), 1894-1913. doi: 10.1002/hbm.23492
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*, *29*(2-3), 169-195.
- Knickmeyer, R. C., Gouttard, S., Kang, C., Evans, D., Wilber, K., Smith, J. K., . . . Gilmore, J. H. (2008). A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J Neurosci*, *28*(47), 12176-12182. doi: 10.1523/jneurosci.3479-08.2008
- Knight, R. (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, *383*(6597), 256-259. doi: 10.1038/383256a0
- Knoth, I. S., Lajnef, T., Rigoulot, S., Lacourse, K., Vannasing, P., Michaud, J. L., . . . Lippe, S. (2018). Auditory repetition suppression alterations in relation to cognitive functioning in fragile X syndrome: a combined EEG and machine learning approach. *J Neurodev Disord*, *10*(1), 4. doi: 10.1186/s11689-018-9223-3

- Kolesnik, A., Begum Ali, J., Gliga, T., Guiraud, J., Charman, T., Johnson, M. H. et Jones, E. J. H. (2019). Increased cortical reactivity to repeated tones at 8 months in infants with later ASD. *Transl Psychiatry*, *9*(1), 46. doi: 10.1038/s41398-019-0393-x
- Kurata, H., Shirai, K., Saito, Y., Okazaki, T., Ohno, K., Oguri, M., . . . Maegaki, Y. (2018). Neurodevelopmental disorders in children with macrocephaly: A prevalence study and PTEN gene analysis. *Brain Dev*, *40*(1), 36-41. doi: 10.1016/j.braindev.2017.07.005
- Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Balan, P., Fellman, V., Huotilaine, M. et Näätäne, R. (2002). Maturation of the auditory event-related potentials during the first year of life. *Neuroreport*, *13*(1), 47-51. doi: 10.1097/00001756-200201210-00014
- Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Balan, P., Fellman, V. et Näätänen, R. (2002). Maturation of the auditory change detection response in infants: a longitudinal ERP study. *Neuroreport*, *13*(15), 1843-1848. doi: 10.1097/00001756-200210280-00002
- Kushnerenko, E., Winkler, I., Horváth, J., Näätänen, R., Pavlov, I., Fellman, V. et Huotilainen, M. (2007). Processing acoustic change and novelty in newborn infants. *Eur J Neurosci*, *26*(1), 265-274. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05628.x
- Kushnerenko, E. V., Van den Bergh, B. R. H. et Winkler, I. (2013). Separating acoustic deviance from novelty during the first year of life: a review of event-related potential evidence. *Frontiers in Psychology*, *4*, 595-595. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00595
- Lainhart, J. E., Bigler, E. D., Bocian, M., Coon, H., Dinh, E., Dawson, G., . . . Volkmar, F. (2006). Head circumference and height in autism: a study by the Collaborative Program of Excellence in Autism. *Am J Med Genet A*, *140*(21), 2257-2274. doi: 10.1002/ajmg.a.31465
- Lainhart, J. E., Piven, J., Wzorek, M., Landa, R., Santangelo, S. L., Coon, H. et Folstein, S. E. (1997). Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *36*(2), 282-290. doi: 10.1097/00004583-199702000-00019
- Larsson, J. et Smith, A. T. (2012). fMRI repetition suppression: neuronal adaptation or stimulus expectation? *Cereb Cortex*, *22*(3), 567-576. doi: 10.1093/cercor/bhr119
- Larsson, J., Solomon, S. G. et Kohn, A. (2016). fMRI adaptation revisited. *Cortex*, *80*, 154-160. doi: 10.1016/j.cortex.2015.10.026
- Laucht, M., Esser, G. et Schmidt, M. H. (1994). Contrasting infant predictors of later cognitive functioning. *J Child Psychol Psychiatry*, *35*(4), 649-662. doi: 10.1111/j.1469-7610.1994.tb01211.x
- Lemaître, H., Augé, P., Saitovitch, A., Vinçon-Leite, A., Tacchella, J. M., Fillon, L., . . . Zilbovicius, M. (2021). Rest Functional Brain Maturation during the First Year of Life. *Cereb Cortex*, *31*(3), 1776-1785. doi: 10.1093/cercor/bhaa325
- Leppänen, P. H., Hämäläinen, J. A., Salminen, H. K., Eklund, K. M., Guttorm, T. K., Lohvansuu, K., . . . Lytinen, H. (2010). Newborn brain event-related potentials revealing atypical processing of sound frequency and the subsequent association with later literacy skills in children with familial dyslexia. *Cortex*, *46*(10), 1362-1376. doi: 10.1016/j.cortex.2010.06.003
- Leslie, N. R. et Longy, M. (2016). Inherited PTEN mutations and the prediction of phenotype. *Semin Cell Dev Biol*, *52*, 30-38. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.01.030
- Lewis, J. D., Evans, A. C., Pruett, J. R., Jr., Botteron, K. N., McKinstry, R. C., Zwaigenbaum, L., . . . Piven, J. (2017). The Emergence of Network Inefficiencies in Infants With Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*, *82*(3), 176-185. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.03.006

- Lewis, J. D., Theilmann, R. J., Townsend, J. et Evans, A. C. (2013). Network efficiency in autism spectrum disorder and its relation to brain overgrowth. *Front Hum Neurosci*, 7, 845. doi: 10.3389/fnhum.2013.00845
- Li, L., Miller, E. K. et Desimone, R. (1993). The representation of stimulus familiarity in anterior inferior temporal cortex. *J Neurophysiol*, 69(6), 1918-1929. doi: 10.1152/jn.1993.69.6.1918
- Lippe, S., Kovacevic, N. et McIntosh, A. R. (2009). Differential maturation of brain signal complexity in the human auditory and visual system. *Front Hum Neurosci*, 3, 48. doi: 10.3389/neuro.09.048.2009
- Lippe, S., Martinez-Montes, E., Arcand, C. et Lassonde, M. (2009). Electrophysiological study of auditory development. *Neuroscience*, 164(3), 1108-1118. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.07.066
- Lopes da Silva, F. (2013). EEG and MEG: relevance to neuroscience. *Neuron*, 80(5), 1112-1128. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.017
- Løvstad, M., Funderud, I., Lindgren, M., Endestad, T., Due-Tønnessen, P., Meling, T., . . . Solbakk, A. K. (2012). Contribution of subregions of human frontal cortex to novelty processing. *J Cogn Neurosci*, 24(2), 378-395. doi: 10.1162/jocn_a_00099
- Luck, S. J. (2014). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. MIT Press.
- Mably, A. J. et Colgin, L. L. (2018). Gamma oscillations in cognitive disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 52, 182-187. doi: 10.1016/j.conb.2018.07.009
- Mahmoudzadeh, M., Wallois, F., Kongolo, G., Goudjil, S. et Dehaene-Lambertz, G. (2017). Functional Maps at the Onset of Auditory Inputs in Very Early Preterm Human Neonates. *Cereb Cortex*, 27(4), 2500-2512. doi: 10.1093/cercor/bhw103
- Mahmud, M. S., Yeasin, M. et Bidelman, G. M. (2021). Speech categorization is better described by induced rather than evoked neural activity. *J Acoust Soc Am*, 149(3), 1644. doi: 10.1121/10.0003572
- Marshall, P. J., Bar-Haim, Y. et Fox, N. A. (2002). Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clin Neurophysiol*, 113(8), 1199-1208.
- McCall, R. B. et Carriger, M. S. (1993). A meta-analysis of infant habituation and recognition memory performance as predictors of later IQ. *Child Dev*, 64(1), 57-79.
- McDonough, I. M. et Nashiro, K. (2014). Network complexity as a measure of information processing across resting-state networks: evidence from the Human Connectome Project. *Front Hum Neurosci*, 8, 409. doi: 10.3389/fnhum.2014.00409
- McIntosh, A. R., Kovacevic, N. et Itier, R. J. (2008). Increased brain signal variability accompanies lower behavioral variability in development. *PLoS Comput Biol*, 4(7), e1000106. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000106
- McIntosh, A. R., Vakorin, V., Kovacevic, N., Wang, H., Diaconescu, A. et Protzner, A. B. (2014). Spatiotemporal dependency of age-related changes in brain signal variability. *Cereb Cortex*, 24(7), 1806-1817. doi: 10.1093/cercor/bht030
- Medicine, I. o. (2001). *Neurological, Psychiatric, and Developmental Disorders: Meeting the Challenge in the Developing World*. Washington, DC: The National Academies Press.
- Mehler, J., Jusczyk, P., Lambertz, G., Halsted, N., Bertoncini, J. et Amiel-Tison, C. (1988). A precursor of language acquisition in young infants. *Cognition*, 29(2), 143-178. doi: 10.1016/0010-0277(88)90035-2

- Meyer-Lindenberg, A. (1996). The evolution of complexity in human brain development: an EEG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 99(5), 405-411. doi: 10.1016/s0013-4694(96)95699-0
- Miller, E. K. et Desimone, R. (1994). Parallel neuronal mechanisms for short-term memory. *Science*, 263(5146), 520-522. doi: 10.1126/science.8290960
- Miller, E. K., Gochin, P. M. et Gross, C. G. (1991). Habituation-like decrease in the responses of neurons in inferior temporal cortex of the macaque. *Vis Neurosci*, 7(4), 357-362. doi: 10.1017/s0952523800004843
- Mišić, B., Vakorin, V. A., Paus, T. et McIntosh, A. R. (2011). Functional embedding predicts the variability of neural activity. *Front Syst Neurosci*, 5, 90. doi: 10.3389/fnsys.2011.00090
- Miskovic, V., Owens, M., Kuntzleman, K. et Gibb, B. E. (2016). Charting moment-to-moment brain signal variability from early to late childhood. *Cortex*, 83, 51-61. doi: 10.1016/j.cortex.2016.07.006
- Mizuno, T., Takahashi, T., Cho, R. Y., Kikuchi, M., Murata, T., Takahashi, K. et Wada, Y. (2010). Assessment of EEG dynamical complexity in Alzheimer's disease using multiscale entropy. *Clin Neurophysiol*, 121(9), 1438-1446. doi: 10.1016/j.clinph.2010.03.025
- Munoz, M., Chadwick, M., Perez-Hernandez, E., Vargha-Khadem, F. et Mishkin, M. (2011). Novelty preference in patients with developmental amnesia. *Hippocampus*, 21(12), 1268-1276. doi: 10.1002/hipo.20836
- Murray, E. A., Bussey, T. J. et Saksida, L. M. (2007). Visual perception and memory: a new view of medial temporal lobe function in primates and rodents. *Annu Rev Neurosci*, 30, 99-122. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.113046
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T. et Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2544-2590. doi: https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Tiitinen, H., Jiang, D. et Alho, K. (1993). Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology*, 30(5), 436-450. doi: 10.1111/j.1469-8986.1993.tb02067.x
- Näätänen, R., Pakarinen, S., Rinne, T. et Takegata, R. (2004). The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clinical Neurophysiology*, 115(1), 140-144. doi: 10.1016/j.clinph.2003.04.001
- Näätänen, R. et Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24(4), 375-425. doi: 10.1111/j.1469-8986.1987.tb00311.x
- Naatanen, R., Sussman, E. S., Salisbury, D. et Shafer, V. L. (2014). Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction. *Brain Topogr*, 27(4), 451-466. doi: 10.1007/s10548-014-0374-6
- Nguyen, K. et Thomson, A. (2019). The child with the large head. *Paediatrics and Child Health*, 29(5), 235-239. doi: https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.02.007
- Nordahl, C. W., Lange, N., Li, D. D., Barnett, L. A., Lee, A., Buonocore, M. H., . . . Amaral, D. G. (2011). Brain enlargement is associated with regression in preschool-age boys with autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(50), 20195-20200. doi: 10.1073/pnas.1107560108

- Nordt, M., Hoehl, S. et Weigelt, S. (2016). The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex*, 80, 61-75. doi: 10.1016/j.cortex.2016.04.002
- Opitz, B., Rinne, T., Mecklinger, A., von Cramon, D. Y. et Schröger, E. (2002). Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *NeuroImage*, 15(1), 167-174. doi: 10.1006/nimg.2001.0970
- Orehova, E. V., Stroganova, T. A. et Posikera, I. N. (1999). Theta synchronization during sustained anticipatory attention in infants over the second half of the first year of life. *International Journal of Psychophysiology*, 32(2), 151-172. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00011-2](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00011-2)
- Orehova, E. V., Stroganova, T. A., Posikera, I. N. et Elam, M. (2006). EEG theta rhythm in infants and preschool children. *Clin Neurophysiol*, 117(5), 1047-1062. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.027
- Ortiz-Mantilla, S., Hämäläinen, J. A., Musacchia, G. et Benasich, A. A. (2013). Enhancement of gamma oscillations indicates preferential processing of native over foreign phonemic contrasts in infants. *J Neurosci*, 33(48), 18746-18754. doi: 10.1523/jneurosci.3260-13.2013
- Ortiz-Mantilla, S., Hamalainen, J. A., Realpe-Bonilla, T. et Benasich, A. A. (2016). Oscillatory Dynamics Underlying Perceptual Narrowing of Native Phoneme Mapping from 6 to 12 Months of Age. *J Neurosci*, 36(48), 12095-12105. doi: 10.1523/jneurosci.1162-16.2016
- Otte, R. A., Winkler, I., Braeken, M. A., Stekelenburg, J. J., van der Stelt, O. et Van den Bergh, B. R. (2013). Detecting violations of temporal regularities in waking and sleeping two-month-old infants. *Biol Psychol*, 92(2), 315-322. doi: 10.1016/j.biopsycho.2012.09.009
- Papageorgiou, K. A., Farroni, T., Johnson, M. H., Smith, T. J. et Ronald, A. (2015). Individual Differences in Newborn Visual Attention Associate with Temperament and Behavioral Difficulties in Later Childhood. *Sci Rep*, 5, 11264. doi: 10.1038/srep11264
- Paquette, N., Vannasing, P., Tremblay, J., Lefebvre, F., Roy, M. S., McKerral, M., . . . Gallagher, A. (2015). Early electrophysiological markers of atypical language processing in prematurely born infants. *Neuropsychologia*, 79(Pt A), 21-32. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.021
- Partanen, E., Pakarinen, S., Kujala, T. et Huotilainen, M. (2013). Infants' brain responses for speech sound changes in fast multifeature MMN paradigm. *Clin Neurophysiol*, 124(8), 1578-1585. doi: 10.1016/j.clinph.2013.02.014
- Pascalis, O., de Haan, M. et Nelson, C. A. (2002). Is face processing species-specific during the first year of life? *Science*, 296(5571), 1321-1323. doi: 10.1126/science.1070223
- Pascalis, O. et de Schonen, S. (1994). Recognition memory in 3- to 4-day-old human neonates. *Neuroreport*, 5(14), 1721-1724. doi: 10.1097/00001756-199409080-00008
- Pavone, P., Pratico, A. D., Rizzo, R., Corsello, G., Ruggieri, M., Parano, E. et Falsaperla, R. (2017). A clinical review on megalencephaly: A large brain as a possible sign of cerebral impairment. *Medicine (Baltimore)*, 96(26), e6814. doi: 10.1097/md.00000000000006814
- Petrides, M. (2007). The orbitofrontal cortex: novelty, deviation from expectation, and memory. *Ann N Y Acad Sci*, 1121, 33-53. doi: 10.1196/annals.1401.035
- Pincus, S. M. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(6), 2297-2301. doi: 10.1073/pnas.88.6.2297

- Pincus, S. M. (2006). Approximate entropy as a measure of irregularity for psychiatric serial metrics. *Bipolar Disord*, 8(5 Pt 1), 430-440. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00375.x
- Piven, J., Elison, J. T. et Zylka, M. J. (2017). Toward a conceptual framework for early brain and behavior development in autism. *Mol Psychiatry*, 22(10), 1385-1394. doi: 10.1038/mp.2017.131
- Polich, J. (2004). Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 15(1), 133-161. doi: 10.1016/s1047-9651(03)00109-8
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., . . . Thompson, R. F. (2009). Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol Learn Mem*, 92(2), 135-138. doi: 10.1016/j.nlm.2008.09.012
- Recasens, M., Leung, S., Grimm, S., Nowak, R. et Escera, C. (2015). Repetition suppression and repetition enhancement underlie auditory memory-trace formation in the human brain: an MEG study. *NeuroImage*, 108, 75-86. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.031
- Reynolds, G. D. et Romano, A. C. (2016). The Development of Attention Systems and Working Memory in Infancy. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10, 15. doi: 10.3389/fnsys.2016.00015
- Richman, J. S. et Moorman, J. R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278(6), H2039-2049. doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039
- Rigoulot, S., Knoth, I. S., Lafontaine, M.-P., Vannasing, P., Major, P., Jacquemont, S., . . . Lippé, S. (2017). Altered visual repetition suppression in Fragile X Syndrome: New evidence from ERPs and oscillatory activity. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 59, 52-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.03.008>
- Rivera-Gaxiola, M., Silva-Pereyra, J. et Kuhl, P. K. (2005). Brain potentials to native and non-native speech contrasts in 7- and 11-month-old American infants. *Dev Sci*, 8(2), 162-172. doi: 10.1111/j.1467-7687.2005.00403.x
- Rommelse, N. N., Peters, C. T., Oosterling, I. J., Visser, J. C., Bons, D., van Steijn, D. J., . . . Buitelaar, J. K. (2011). A pilot study of abnormal growth in autism spectrum disorders and other childhood psychiatric disorders. *J Autism Dev Disord*, 41(1), 44-54. doi: 10.1007/s10803-010-1026-7
- Rose, S. A. et Feldman, J. F. (1996). Memory and processing speed in preterm children at eleven years: a comparison with full-terms. *Child Dev*, 67(5), 2005-2021.
- Rose, S. A. et Feldman, J. F. (1997). Memory and speed: their role in the relation of infant information processing to later IQ. *Child Dev*, 68(4), 630-641.
- Roulin, J. L. (1998). *Psychologie cognitive*. Rosny (France, 93561 Rosny Cédex): Bréal.
- Sacco, R., Gabriele, S. et Persico, A. M. (2015). Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*, 234(2), 239-251. doi: 10.1016/j.psychresns.2015.08.016
- Schmidt, R., Herrojo Ruiz, M., Kilavik, B. E., Lundqvist, M., Starr, P. A. et Aron, A. R. (2019). Beta Oscillations in Working Memory, Executive Control of Movement and Thought, and Sensorimotor Function. *J Neurosci*, 39(42), 8231-8238. doi: 10.1523/jneurosci.1163-19.2019

- Schneider, T. R., Debener, S., Oostenveld, R. et Engel, A. K. (2008). Enhanced EEG gamma-band activity reflects multisensory semantic matching in visual-to-auditory object priming. *NeuroImage*, *42*(3), 1244-1254. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.033
- Schomaker, J., Grouls, M. M. E., van der Linden, C. G. M., Rau, E. M., Hendriks, M., Colon, A. et Meeter, M. (2021). Novelty processing depends on medial temporal lobe structures. *Neurobiol Learn Mem*, *183*, 107464. doi: 10.1016/j.nlm.2021.107464
- Scofield, M. D., Trantham-Davidson, H., Schwendt, M., Leong, K. C., Peters, J., See, R. E. et Reichel, C. M. (2015). Failure to Recognize Novelty after Extended Methamphetamine Self-Administration Results from Loss of Long-Term Depression in the Perirhinal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, *40*(11), 2526-2535. doi: 10.1038/npp.2015.99
- Segaert, K., Weber, K., de Lange, F. P., Petersson, K. M. et Hagoort, P. (2013). The suppression of repetition enhancement: a review of fMRI studies. *Neuropsychologia*, *51*(1), 59-66. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.11.006
- Shahin, A. J., Picton, T. W. et Miller, L. M. (2009). Brain oscillations during semantic evaluation of speech. *Brain Cogn*, *70*(3), 259-266. doi: 10.1016/j.bandc.2009.02.008
- Shen, M. D., Nordahl, C. W., Young, G. S., Wootton-Gorges, S. L., Lee, A., Liston, S. E., . . . Amaral, D. G. (2013). Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. *Brain*, *136*(Pt 9), 2825-2835. doi: 10.1093/brain/awt166
- Snyder, K. A. et Keil, A. (2008). Repetition suppression of induced gamma activity predicts enhanced orienting toward a novel stimulus in 6-month-old infants. *J Cogn Neurosci*, *20*(12), 2137-2152. doi: 10.1162/jocn.2008.20149
- Stam, C. J. (2005). Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol*, *116*(10), 2266-2301. doi: 10.1016/j.clinph.2005.06.011
- Stam, C. J. (2014). Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci*, *15*(10), 683-695. doi: 10.1038/nrn3801
- Strange, B. A. et Dolan, R. J. (2001). Adaptive anterior hippocampal responses to oddball stimuli. *Hippocampus*, *11*(6), 690-698. doi: 10.1002/hipo.1084
- Stroganova, T. A., Orekhova, E. V. et Posikera, I. N. (1998). [The theta rhythm of the infant EEG and the development of the mechanisms of voluntary control of attention in the 2nd half of the first year of life]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, *48*(6), 945-964.
- Stroganova, T. A., Orekhova, E. V. et Posikera, I. N. (1999). EEG alpha rhythm in infants. *Clin Neurophysiol*, *110*(6), 997-1012.
- Takahashi, T., Cho, R. Y., Mizuno, T., Kikuchi, M., Murata, T., Takahashi, K. et Wada, Y. (2010). Antipsychotics reverse abnormal EEG complexity in drug-naive schizophrenia: a multiscale entropy analysis. *NeuroImage*, *51*(1), 173-182. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.009
- Tallon-Baudry, C. et Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci*, *3*(4), 151-162.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C. et Pernier, J. (1996). Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci*, *16*(13), 4240-4249. doi: 10.1523/jneurosci.16-13-04240.1996
- Tan, A. P., Mankad, K., Gonçalves, F. G., Talenti, G. et Alexia, E. (2018). Macrocephaly: Solving the Diagnostic Dilemma. *Top Magn Reson Imaging*, *27*(4), 197-217. doi: 10.1097/rmr.000000000000170

- Thébaault-Dagher, F., Deguire, F., Knoth, I. S., Lafontaine, M. P., Barlaam, F., Côté, V., . . . Lippé, S. (2020). Prolonged and unprolonged complex febrile seizures differently affect frontal theta brain activity. *Epilepsy Res*, *159*, 106217. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106217
- Thiede, A., Virtala, P., Ala-Kurikka, I., Partanen, E., Huotilainen, M., Mikkola, K., . . . Kujala, T. (2019). An extensive pattern of atypical neural speech-sound discrimination in newborns at risk of dyslexia. *Clin Neurophysiol*, *130*(5), 634-646. doi: 10.1016/j.clinph.2019.01.019
- Thompson, L. A., Fagan, J. F. et Fulker, D. W. (1991). Longitudinal prediction of specific cognitive abilities from infant novelty preference. *Child Dev*, *62*(3), 530-538.
- Thompson, R. F. (2009). Habituation: a history. *Neurobiology of learning and memory*, *92*(2), 127-134. doi: 10.1016/j.nlm.2008.07.011
- Tierney, A. L. et Nelson, C. A., 3rd. (2009). Brain Development and the Role of Experience in the Early Years. *Zero to three*, *30*(2), 9-13.
- Tiesinga, P. et Sejnowski, T. J. (2009). Cortical enlightenment: are attentional gamma oscillations driven by ING or PING? *Neuron*, *63*(6), 727-732. doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.009
- Tse, C. Y. et Penney, T. B. (2008). On the functional role of temporal and frontal cortex activation in passive detection of auditory deviance. *NeuroImage*, *41*(4), 1462-1470. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.043
- Tse, C. Y., Rinne, T., Ng, K. K. et Penney, T. B. (2013). The functional role of the frontal cortex in pre-attentive auditory change detection. *NeuroImage*, *83*, 870-879. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.037
- Turk-Browne, N. B., Scholl, B. J. et Chun, M. M. (2008). Babies and brains: habituation in infant cognition and functional neuroimaging. *Front Hum Neurosci*, *2*, 16. doi: 10.3389/neuro.09.016.2008
- Urakawa, T., Inui, K., Yamashiro, K. et Kakigi, R. (2010). Cortical dynamics of the visual change detection process. *Psychophysiology*, *47*(5), 905-912. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.00987.x
- Vakorin, V. A., Lippé, S. et McIntosh, A. R. (2011). Variability of brain signals processed locally transforms into higher connectivity with brain development. *J Neurosci*, *31*(17), 6405-6413. doi: 10.1523/jneurosci.3153-10.2011
- van den Heuvel, M. I., Otte, R. A., Braeken, M. A., Winkler, I., Kushnerenko, E. et Van den Bergh, B. R. (2015). Differences between human auditory event-related potentials (AERPs) measured at 2 and 4 months after birth. *Int J Psychophysiol*, *97*(1), 75-83. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.04.003
- van Zuijen, T. L., Plakas, A., Maassen, B. A., Maurits, N. M. et van der Leij, A. (2013). Infant ERPs separate children at risk of dyslexia who become good readers from those who become poor readers. *Dev Sci*, *16*(4), 554-563. doi: 10.1111/desc.12049
- Volkmer, S. et Schulte-Körne, G. (2018). Cortical responses to tone and phoneme mismatch as a predictor of dyslexia? A systematic review. *Schizophr Res*, *191*, 148-160. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.010
- von Stein, A. et Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol*, *38*(3), 301-313.

- Wang, D. J. J., Jann, K., Fan, C., Qiao, Y., Zang, Y. F., Lu, H. et Yang, Y. (2018). Neurophysiological Basis of Multi-Scale Entropy of Brain Complexity and Its Relationship With Functional Connectivity. *Front Neurosci*, *12*, 352. doi: 10.3389/fnins.2018.00352
- Wen, X., Wang, R., Yin, W., Lin, W., Zhang, H. et Shen, D. (2020). Development of Dynamic Functional Architecture during Early Infancy. *Cereb Cortex*, *30*(11), 5626-5638. doi: 10.1093/cercor/bhaa128
- Wen, X., Zhang, H., Li, G., Liu, M., Yin, W., Lin, W., . . . Shen, D. (2019). First-year development of modules and hubs in infant brain functional networks. *NeuroImage*, *185*, 222-235. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.10.019
- Winden, K. D., Yuskaitis, C. J. et Poduri, A. (2015). Megalencephaly and Macrocephaly. *Semin Neurol*, *35*(3), 277-287. doi: 10.1055/s-0035-1552622
- World Health, O. (2013). *World health statistics 2013*. Geneva: World Health Organization.
- Xie, W., Mallin, B. M. et Richards, J. E. (2017). Development of infant sustained attention and its relation to EEG oscillations: an EEG and cortical source analysis study. *Dev Sci*. doi: 10.1111/desc.12562
- Zeamer, A. et Bachevalier, J. (2013). Long-term effects of neonatal hippocampal lesions on novelty preference in monkeys. *Hippocampus*, *23*(9), 745-750. doi: 10.1002/hipo.22139
- Zeamer, A., Heuer, E. et Bachevalier, J. (2010). Developmental trajectory of object recognition memory in infant rhesus macaques with and without neonatal hippocampal lesions. *J Neurosci*, *30*(27), 9157-9165. doi: 10.1523/jneurosci.0022-10.2010
- Zeamer, A., Richardson, R. L., Weiss, A. R. et Bachevalier, J. (2015). The development of object recognition memory in rhesus macaques with neonatal lesions of the perirhinal cortex. *Dev Cogn Neurosci*, *11*, 31-41. doi: 10.1016/j.dcn.2014.07.002
- Zhigalov, A. et Jensen, O. (2020). Alpha oscillations do not implement gain control in early visual cortex but rather gating in parieto-occipital regions. *Hum Brain Mapp*, *41*(18), 5176-5186. doi: 10.1002/hbm.25183
- Zinke, K., Thöne, L., Bolinger, E. M. et Born, J. (2018). Dissociating Long and Short-term Memory in Three-Month-Old Infants Using the Mismatch Response to Voice Stimuli. *Frontiers in Psychology*, *9*, 31-31. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00031

Annexes

Supplementary Material. Article I.

Infant repetition effects and change detection: Are they related to adaptive skills?

Gabriela López-Arango^{1,3}, Florence Deguire^{2,3}, Valérie Côté^{2,3}, Fanny Barlaam³, Kristian Agbogba³, Inga S. Knoth³, Sarah Lippé^{2,3}.

¹Neurosciences Department, Montreal University, 2960, chemin de la Tour, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4; ²Psychology Department, Montreal University, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D'Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7; ³Research Center, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5.

Address correspondence to Gabriela López Arango, Research Center, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5; Sarah Lippé, Psychology Department, Montreal University, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D'Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7. Email: gabriela.lopez.arango@umontreal.ca, sarah.lippe@umontreal.ca.

This supplementary material provides additional information of our methodology and statistical results.

Supplementary Table S1-S8.

Supplementary Figures S1-S8.

Supplementary Equations S1-S2.

Supplementary Table S1. Age distribution by sex.

		Age (months)							Total
		3	4	5	6	7	8	9	
Sex	Males	4	8	7	10	8	2	0	39
	Females	3	9	6	4	5	2	3	32
Total		7	17	13	14	13	4	3	71

Supplementary Table S2. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for adaptive skills by domain and sex. Four missing values were registered.

		General Adaptive Composite Score (GAC)		Conceptual Composite Score		Practical Composite Score		Social Composite Score		
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	N
Sex	Males	100.38	13.02	96.67	13.66	104.03	11.30	101.33	12.45	39
	Females	104.61	18.84	101.79	18.31	105.89	13.85	105.39	15.52	28
	Total									67

Supplementary Table S3. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for amplitude (μV) by peak-to-peak measure per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.

	P150/N250			
	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	-4.16(2.47)	-2.85(1.81)	-3.85(2.75)	-
Frontocentral	-4.09(2.65)	-3.03(2.16)	-4.09(2.4)	3.78(2.20)
Left frontal	-4.25(2.57)	-4.10(2.44)	-5.05(2.96)	4.16(2.20)
Right frontal	-4.38(2.09)	-4.22(2.55)	-4.89(2.82)	4.79(2.80)
	N250/P350			
	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	4.01(2.65)	4.77(3.15)	3.59(2.13)	5.80(2.52)
Frontocentral	4.80(2.83)	5.15(2.79)	4.25(2.13)	7.78(3.80)
Left frontal	5.63(3.04)	5.42(2.88)	5.09(2.66)	7.84(3.47)
Right frontal	5.59(2.77)	5.82(2.68)	5.15(2.18)	8.22(3.80)
	P350/N450			
	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	-9.39(5.62)	-4.27(2.24)	-5.18(2.89)	7.41(3.76)
Frontocentral	-9.67(5.94)	-4.87(2.86)	-5.71(3.23)	7.60(4.36)
Left frontal	-10.23(4.9)	-5.87(2.62)	-6.38(3.19)	9.17(4.39)
Right frontal	-10.53(5.7)	-6.21(3.27)	-6.15(2.74)	8.53(4.20)

Supplementary Table S4. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for latency (ms) by component per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.

P150				
	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	132.90(46.73)	149.62(46.82)	138.93(52.86)	123.54(53.90)
Frontocentral	140.58(44.40)	144.61(46.72)	135.65(49.30)	125.63(42.14)
Left frontal	149.81(42.52)	160.85(48.75)	158.21(50.59)	141.94(50.88)
Right frontal	146.66(39.50)	153.30(46.44)	153.30(46.44)	132.75(42.79)

N250				
	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	209.12(59.24)	216.81(54.75)	225.53(58.93)	200.54(49.56)
Frontocentral	219.54(63.99)	208.77(54.37)	223.45(56.46)	192.59(45.63)
Left frontal	210.64(57.21)	224.79(51.35)	236.95(45.08)	206.78(39.16)
Right frontal	212.58(51.54)	221.86(52.19)	221.86(52.19)	198.48(34.92)

P350				
	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	289.84(82.12)	323.75(69.71)	320.18(76.55)	308.11(61.30)
Frontocentral	302.49(65.69)	323.32(64.27)	322.47(68.69)	308.22(51.91)
Left frontal	297.38(61.99)	326.42(63.56)	326.42(55.29)	317.75(58.95)
Right frontal	295.02(59.21)	328.87(60.12)	328.87(60.12)	312.63(48.64)

N450				
	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	472.86(63.46)	432.41(80.74)	459.76(75.76)	458.42(67.41)
Frontocentral	483.07(64.40)	446.15(80.77)	466.81(85.64)	456.44(71.96)
Left frontal	482.52(65.92)	452.78(73.55)	470.49(67.08)	476.71(77.26)
Right frontal	474.36(69.48)	451.33(70.68)	451.33(70.68)	464.60(69.97)

Supplementary Table S5. Best model fit statistics for amplitude (μV) by peak-to-peak measure. Linear Mixed Model (LMM) (4 Presentations x 4 ROIs). Age and GAC score as predictors.

Peak-to-Peak	Best fit model	Effect	F (df)	corrected p value ¹
P150/N250	Random intercept, random slope, quadratic slope, and age and GAC score as predictors	Presentation*Age	$F(1, 358.79) = 10.39$	$p=0.002^*$
		Quadratic slope*Age	$F(1, 361.4) = 9.44$	$p=0.002^*$
	[$\chi^2(9, N=71) = 296.96, p<0.0001$]			
N250/P350	Random intercept, random slope, quadratic slope, and GAC score as predictor	ROI	$F(3, 604.94) = 4.7$	$F p=0.006^*$
		ROI*Quadratic slope*GAC score	$(3, 596.6) = 2.97$	$p=0.031^*$
	[$\chi^2(12, N=71) = 309.95, p<0.0001$]			
P350/N450	Random intercept, quadratic slope, and age and GAC score as predictors	Age	$F(1, 420.27) = 43.55$	$p=0.0003^*$
		Presentation*Age	$F(1, 366.0) = 27.19$	$p=0.0003^*$
		Quadratic slope*Age	$F(1, 372.63) = 24.09$	$p=0.0003^*$
	[$\chi^2(8, N=71) = 306.84, p<0.0001$]			

1. Holm-Bonferroni method. * $p<.05$

Supplementary Table S6. Best model fit statistics for latency(ms) by component. LMM (4 Presentations x 4 ROIs). Age and GAC score as predictors.

Component	Best fit model	Effect	F (df)	corrected p value ¹
P150	Random intercept, random slope, quadratic slope, and age and GAC score as predictors [$\chi^2(8, N=71) = 646.35, p < 0.0001$]	Presentation	$F(1, 323.8) = 34.69$	$p = 0.0006^*$
		Quadratic slope	$F(1, 367.33) = 21.92$	$p = 0.0006^*$
		Age	$F(1, 257.54) = 10.41$	$p = 0.003^*$
		GAC score	$F(1, 257.54) = 7.6$	$p = 0.008^*$
		Presentation*Age	$F(1, 302.52) = 22.97$	$p = 0.0006^*$
		Presentation*GAC	$F(1, 303.52) = 8.23$	$p = 0.008^*$
N250	Random intercept, quadratic slope, and age and GAC score as predictors [$\chi^2(8, N=71) = 683.79, p < 0.0001$]	Presentation	$F(1, 416.19) = 9.1$	$p = 0.015^*$
		Quadratic slope	$F(1, 419.41) = 7.14$	$p = 0.032^*$
		Age	$F(1, 468.14) = 6.58$	$p = 0.033^*$
		Presentation*Age	$F(1, 416.19) = 4.3$	$p = 0.038^*$
P350	Random intercept, random slope, quadratic slope and GAC score as predictor [$\chi^2(8, N=71) = 748.59, p < 0.0001$]	GAC	$F(1, 468.14) = 5.8$	$p = 0.033^*$
		Intercept	$F(1, 328.97) = 35.86$	$p = 0.0003^*$
		Presentation	$F(1, 317.17) = 16.26$	$p = 0.0003^*$
N450	Random intercept, quadratic slope, and age and GAC score as predictors [$\chi^2(8, N=71) = 757.18, p < 0.0001$]	Quadratic slope	$F(1, 382.05) = 25.67$	$p = 0.0003^*$
		Intercept	$F(1, 356.8) = 94.05$	$p = 0.0002^*$
		Age	$F(1, 396.7) = 7.6$	$p = 0.006^*$

1. Holm-Bonferroni method. * $p < .05$

Supplementary Table S7. Fixed and random intercept and slope effects for latency (ms) by component.

LMM (4 Presentations x 4 ROI). Age and GAC score as predictors. A main effect for presentation was observed as an increase in latency associated with the second presentation in most of the components (P150, N250, P350). Regarding the change detection response (quadratic slope), whereas a significant decrease in latency was observed in the P150, N250 and P350 components, an increase in latency was observed in the N450 component.

Component	Average (SE) Intercept Latency	Average (SE) Slope	Average (SE) Quadratic slope	Average (SE) Random intercept	Average (SE) Random slope
P150	-56.77(55.83)	81.69(21.28)*	-6.68(1.43)*	230.80(74.50)*	24.69(8.10)*
N250	-69.07(90.8)	202.03(69.25)*	-3.27(13.2)*	271.29(77.5)*	
P350	187.12(60.62)*	58.49(23.73)*	-10.40(2.05)*	285.82(112.75)*	12.52(12.09)*
N450	529.4(89.4)*	-18.01(34.02)	6.6(2.4)*	220.2(120.1)	

* $p < .05$

Supplementary Table S8. Best model fit statistics for PLV by TFW. LMM (4 Presentations x 4 ROIs). Age and GAC score as predictors.

TFW	Best fit model	Effect	F (df)	corrected p value¹
3-5 Hz 200-500ms	Random intercept, quadratic slope and GAC score as predictor [$\chi^2(8, N=71) = 947.22, p < 0.0001$]	Intercept	$F(1, 232.3) = 21.15$	$p = 0.0003^*$
		Presentation	$F(1, 235.8) = 30.61$	$p = 0.0003^*$
		Quadratic slope	$F(1, 357.8) = 92.78$	$p = 0.0003^*$
5-10Hz 100-300ms	Random slope, quadratic slope and GAC score as predictor [$\chi^2(8, N=71) = 947.22, p < 0.0001$]	Intercept	$F(1, 224.55) = 15.64$	$p = 0.0003^*$
		Presentation	$F(1, 224.95) = 11.54$	$p = 0.001^*$
		Quadratic slope	$F(1, 335.74) = 30.84$	$p = 0.0003^*$
10-20Hz 100-200ms	Random intercept, quadratic slope and GAC score as predictor [$\chi^2(8, N=71) = 802.59, p < 0.0001$]	Intercept	$F(1, 233.85) = 55.53$	$p = 0.0003^*$
		Presentation	$F(1, 286.37) = 39.79$	$p = 0.0003^*$
		Quadratic slope	$F(1, 375.31) = 57.75$	$p = 0.0003^*$
80-90Hz 100-200ms	Random intercept and GAC score as predictor [$\chi^2(8, N=71) = 583.68, p < 0.0001$]	Intercept	$F(1, 196.18) = 29.44$	$p = 0.0001^*$

1. Holm-Bonferroni method. * $p < .05$

Supplementary Table S9. Correlations between number of artefact-free trials and adaptive skills scores.

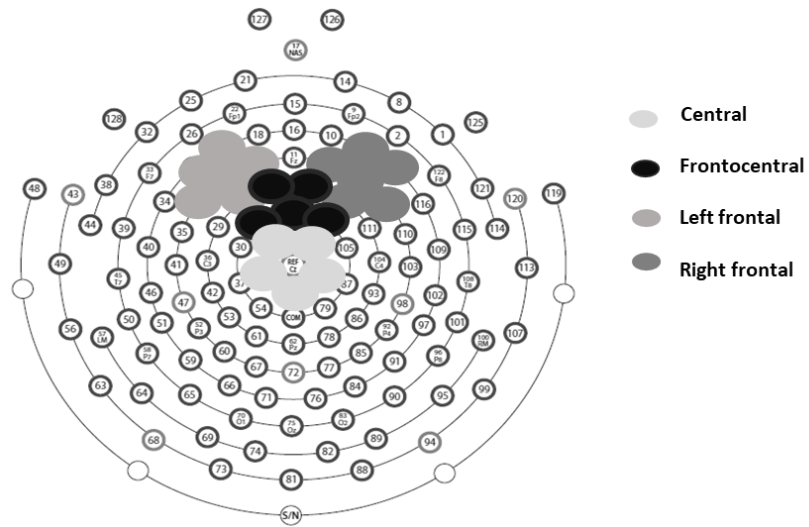
Number of artifact-free trials was not associated with adaptive skills scores that significantly explained repetition effects and change detection response. The number of artifact-free trials by /a/ presentation (first, second and third) was the same, therefore it was tested once.

	Conceptual Composite Score	Social Composite Score
Number of /a/ trials	$r=0.136; p=0.272$	$r=0.048; p=0.710$
Number of /i/ trials	$r=0.150; p=0.225$	$r= 0.029; p=0.813$

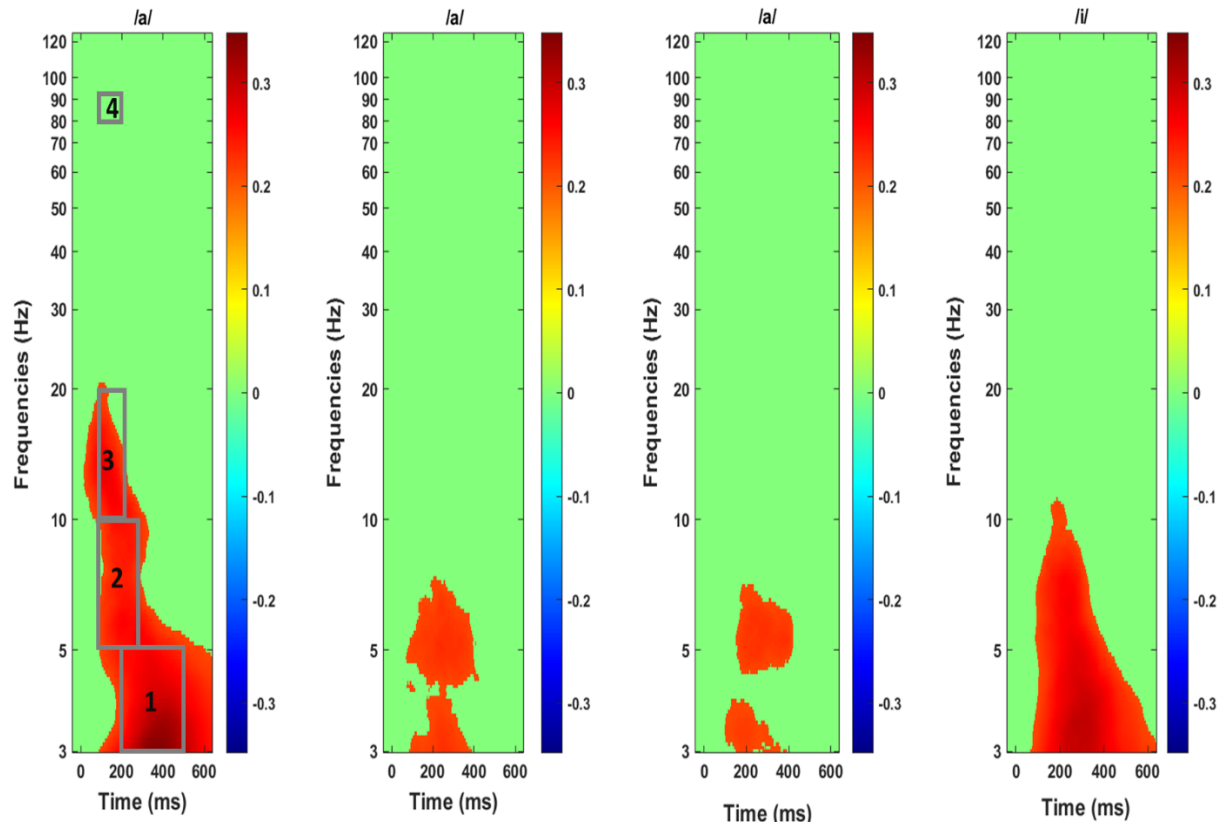
Supplementary Table S10. Beta coefficients and p values for number of artifact-free trials added as predictor in the regression models for repetition effects and change detection response.

The number of artifact-free trials did not significantly explain repetition effects or change detection response. We only included number of artifact-free trials in the regression models where significant relationships between adaptive measures and EEG/ERPs measures were observed.

EEG Measure	Dependent Measure	Predictor	β	p value
P350 Latency	Change detection	Number of /i/ trials	0.142	0.237
N250/P350 peak-to-peak amplitude	Repetition effect	Number of /a/ trials	0.193	0.104
80-90Hz Spectral power	Repetition effect	Number of /a/ trials	0.062	0.598

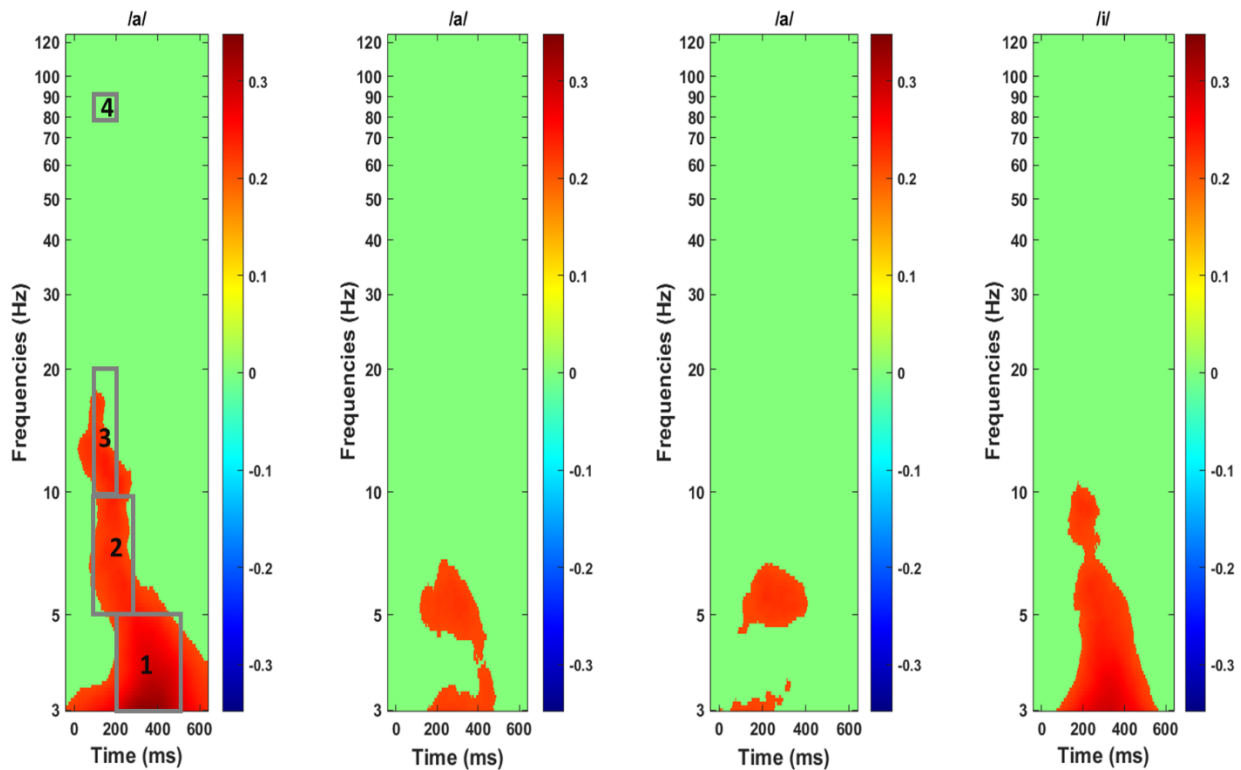


Supplementary Figure S1. Regions of interest on the Geodesics 128 electrode net: Left frontal, right frontal, fronto-central and central.



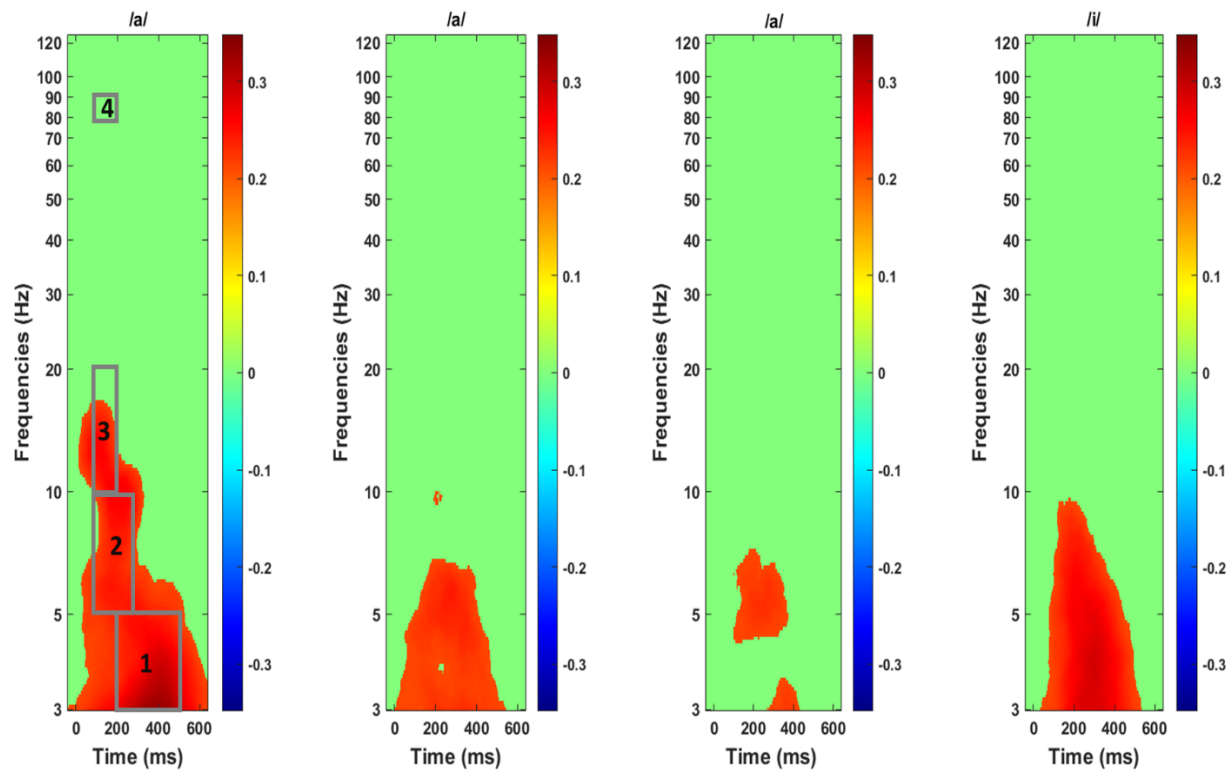
Supplementary Figure S2. Frontocentral region.

Grand mean of phase locking values (PLVs) per presentation of the standard sequence in the frontocentral region. The x-axis represents time, while the y-axis displays frequency. The side bar shows PLVs coded by color, with red being the strongest (i.e., most statistically significant) PLVs and green representing the time-frequency regions with no significant phase coherence. Gray rectangles illustrate the selected time-frequency windows: 1. 3-5Hz(200-500ms), 2. 5-10Hz(100-300ms), 3.10-20Hz(100-200ms) and 4. 80-90Hz (100-200ms).



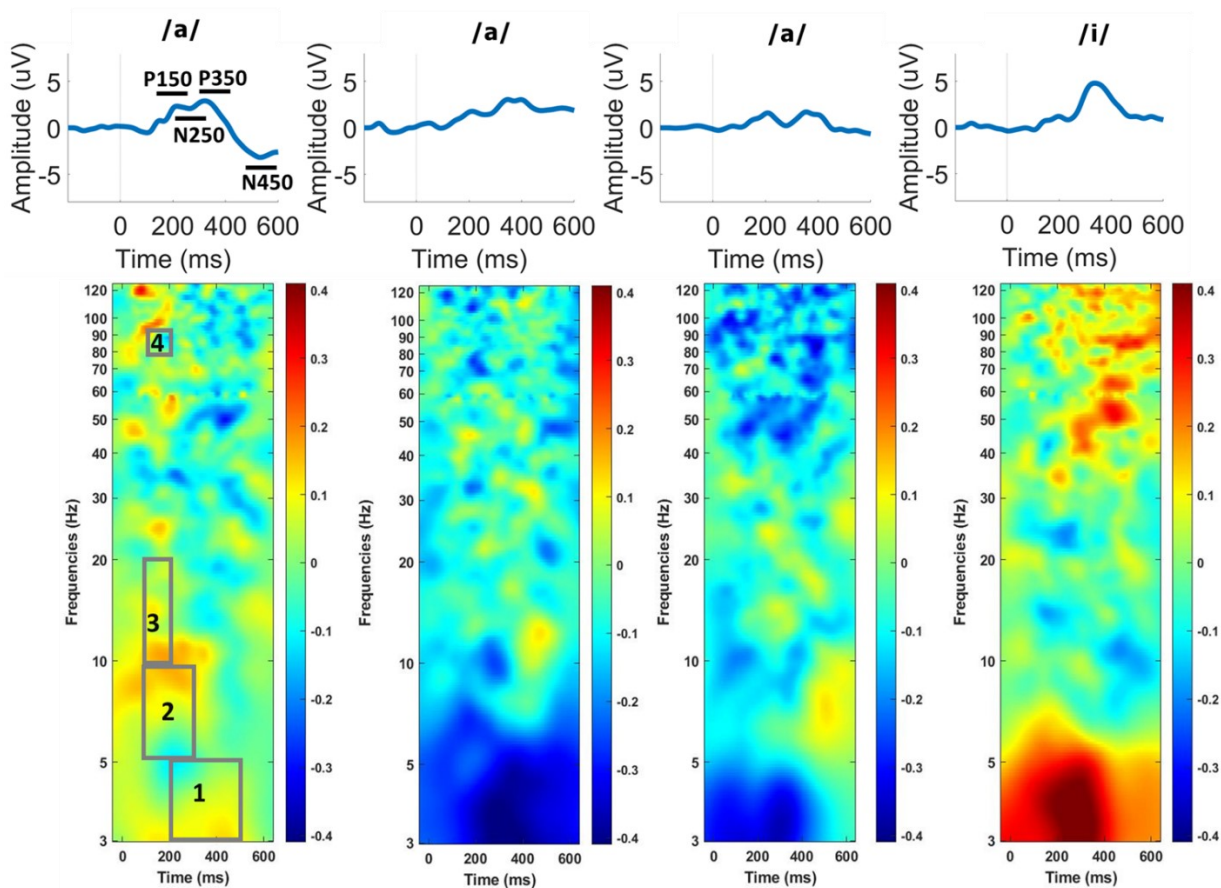
Supplementary Figure S3. Left frontal region. Grand mean of phase locking values (PLVs) per presentation of the standard sequence in the left frontal region.

The x-axis represents time, while the y-axis displays frequency. The side bar shows PLVs coded by color, with red being the strongest (i.e., most statistically significant) PLVs and green representing the time-frequency regions with no significant phase coherence. Gray rectangles illustrate the selected time-frequency windows: 1. 3-5Hz(200-500ms), 2. 5-10Hz(100-300ms), 3.10-20Hz(100-200ms) and 4. 80-90Hz (100-200ms).



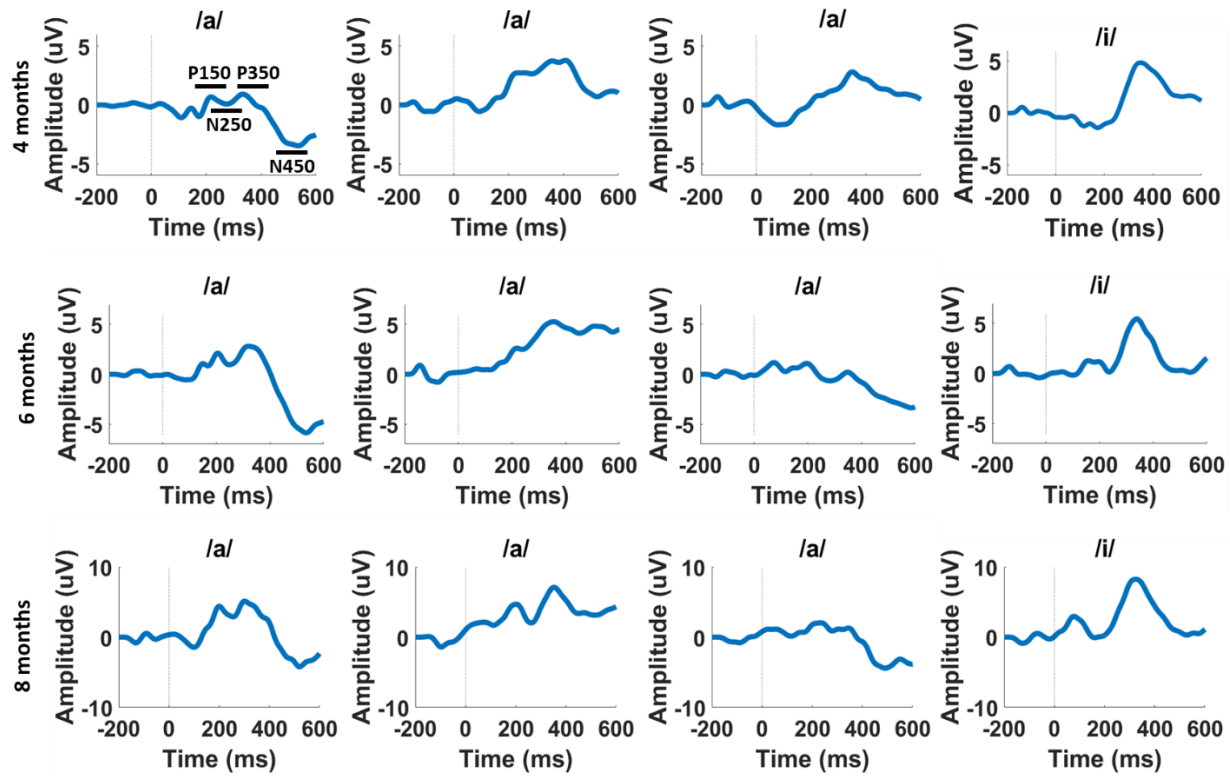
Supplementary Figure S4. Right frontal region.

Grand mean of phase locking values (PLVs) per presentation of the standard sequence in the right frontal region. The x-axis represents time, while the y-axis displays frequency. The side bar shows PLVs coded by color, with red being the strongest (i.e., most statistically significant) PLVs and green representing the time-frequency regions with no significant phase coherence. Gray rectangles illustrate the selected time-frequency windows: 1. 3-5Hz(200-500ms), 2. 5-10Hz(100-300ms), 3.10-20Hz(100-200ms) and 4. 80-90Hz (100-200ms).



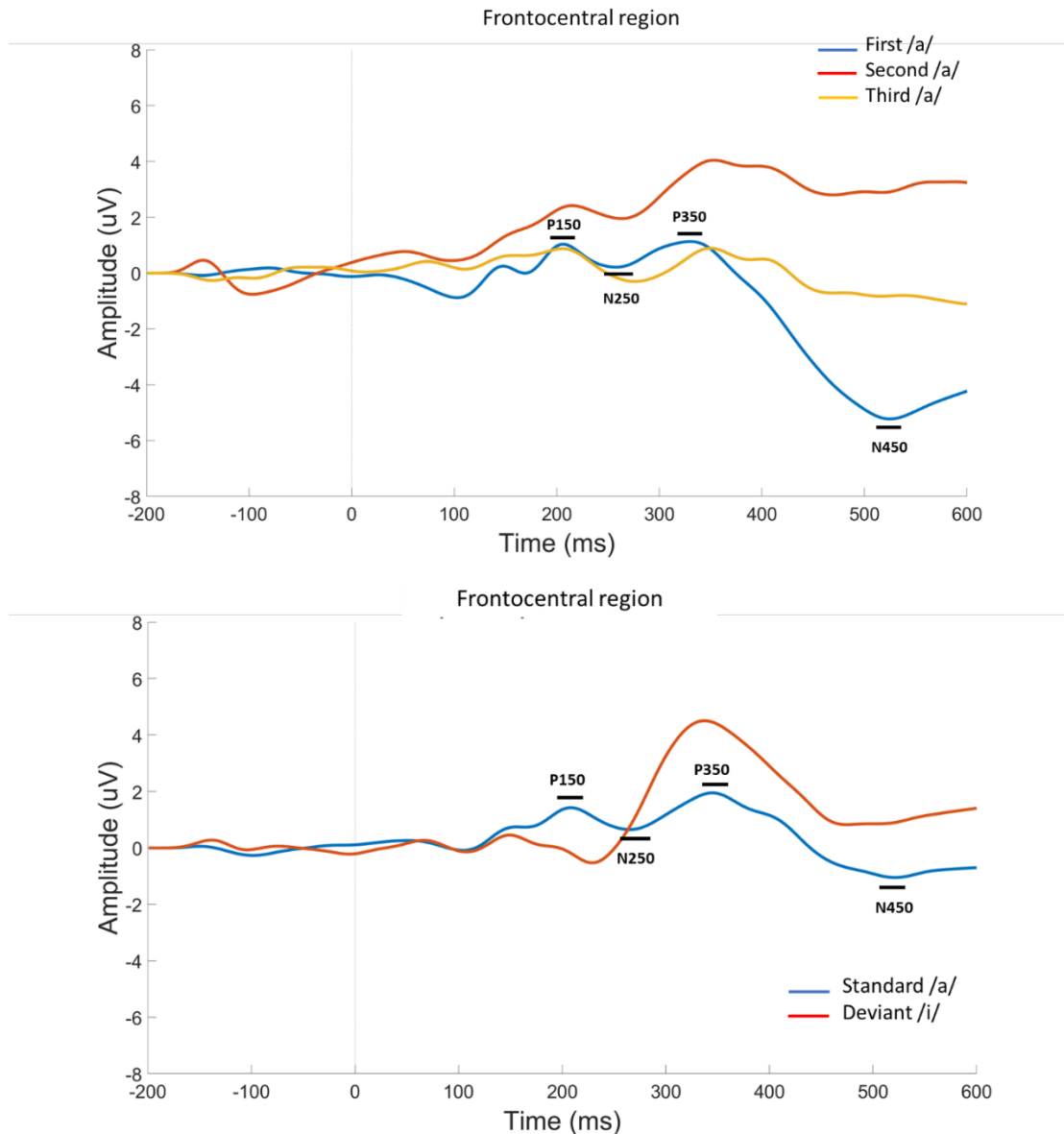
Supplementary Figure S5. Left frontal region.

Upper panel: Grand mean of ERP activity per stimulus presentation of the standard sequence. The x-axis represents time, while the y-axis displays amplitude (μV). The baseline is set to -200-0ms relative to stimulus onset for all waveforms. Lower panel: Event Related Perturbation Plots per stimulus presentation of the standard sequence. The x-axis represents time, while the y-axis displays frequency. The side bar shows a color representation in decibels (dB). Gray rectangles illustrate the selected time-frequency windows: 1. 3-5Hz(200-500ms), 2. 5-10Hz(100-300ms), 3.10-20Hz(100-200ms) and 4. 80-90Hz (100-200ms). Although we did not observe significant repetition suppression and change detection responses in terms of components (peak-to-peak amplitude), a significant repetition suppression was observed in terms of spectral power in the 3-5Hz and 10-20Hz TFWs, and a significant change detection was also observed in all the TFWs (3-5Hz, 5-10Hz, 10-20Hz and 80-90Hz) in terms of spectral power.



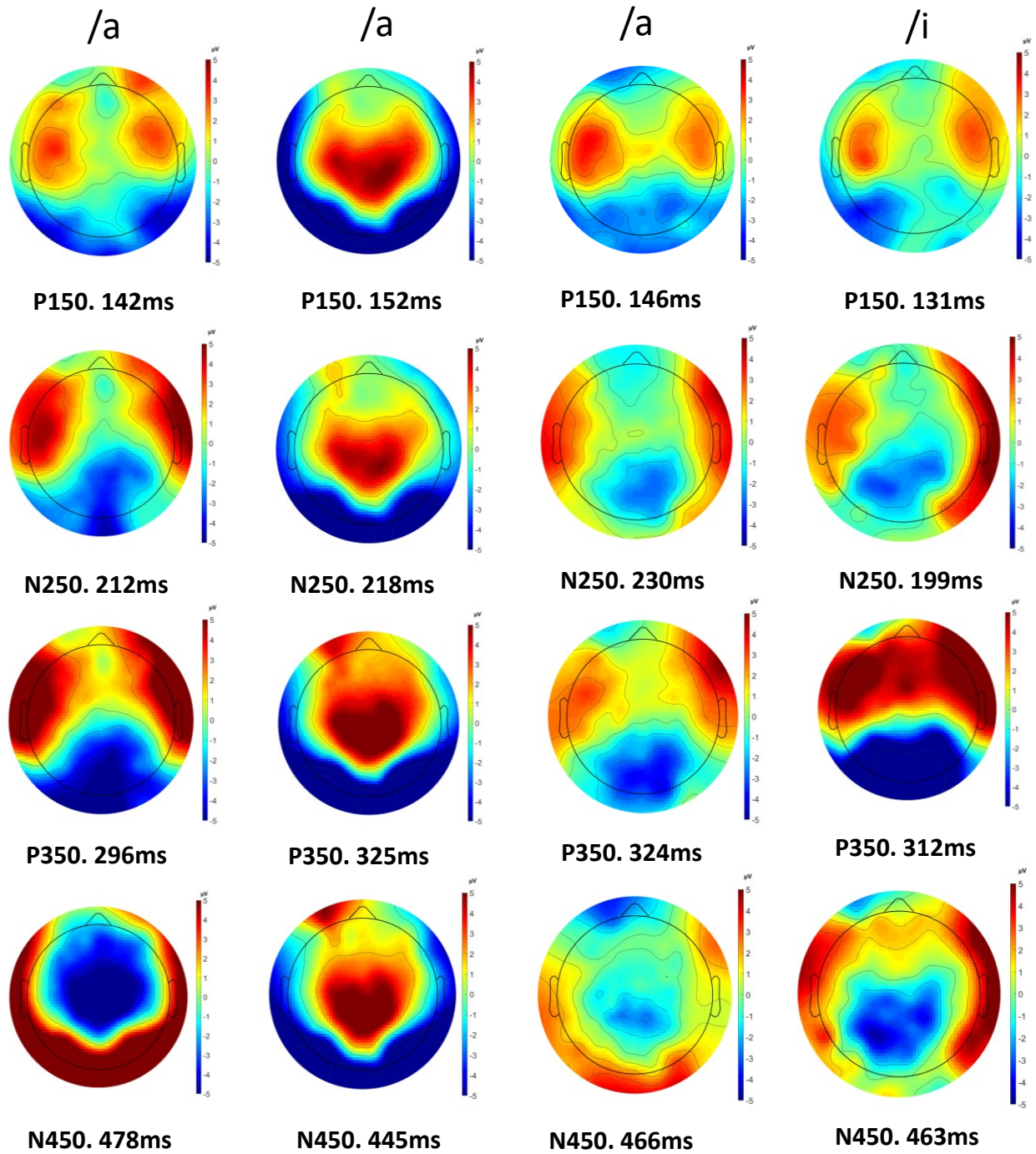
Supplementary Figure S6. Grand mean ERPs waveforms per stimulus presentation of the standard sequence in the frontocentral region at 4, 6 and 8 months.

The x-axis represents time, while the y-axis displays amplitude (μV). The baseline is set to -200-0ms relative to stimulus onset for all waveforms. The four components of interest are highlighted (P150, N250, P350 and N450).



Supplementary Figure S7. Grand Average ERPs waveforms in the frontocentral region.

Upper panel: First, second and third /a/ presentation. P150, N250, P350 and N450 peaks for the first /a/ presentation are highlighted. Bottom panel: Average of the three /a/ presentations (standard) vs local deviant /i/. P150, N250, P350 and N450 peaks for the standard waveform are highlighted. We did not find main effects of repetition or change detection, however interactions with age(P150/N250, P350/N450), and with adaptive skills (N250/P350) were observed by peak-to-peak measure.



Supplementary Figure S8. Topographic maps by component (rows) for each stimulus of the standard sequence (columns).

Each topographic map corresponds to the mean values at the average latency for P150, N250, P350 and N450 components per stimulus.

$$M(t, f) = W * S = \int_t W(t - a/b, f) S(t). dt$$

Supplementary Eq. S1. Complex Morlet's wavelet transform performed to obtain time-frequency power of the signal.

This convolution provided TF power maps for each stimulus repetition, where S is the EEG signal as a function of time, W is the complex Morlet's wavelet, and a and b are the translation and dilatation parameters. Lastly, M (t, f) is a matrix of complex values given for time (t) and frequency (f).

$$P(t, f) = 10 \log_{10}(|M(t, f)|^2)$$

Supplementary Eq. S2. Morlet's wavelet expression.

Each stimulus presentation was then represented by an Event Related Spectral Perturbation (ERSP) plot (Makeig, 1993), using the amplitude and phase given by Morlet's wavelet transformation where $|M(t, f)|^2$ is the squared absolute value for every complex vector of a TF map, the logarithmic transformation converts values in decibels and thus $P(t, f)$ denotes TF power in terms of decibels. ERSP plots show mean log deviations from baseline power, averaged across participants.

Supplementary Material. Article II

Impact of macrocephaly, as an isolated trait, on EEG signal complexity as measured by Multiscale Entropy during the first year of life.

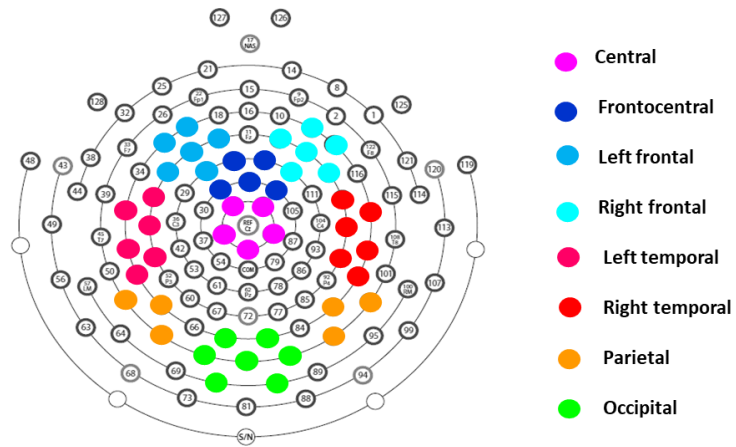
López-Arango G^{1,2}, Deguire F^{1,3}, Agbogba K^{1,5}, Boucher, MA⁵, Knoth IS¹, El-Jalbout R¹, Dampousse A^{1,4} Kadoury S⁵, Lippé S^{1,3}.

¹Research Center, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5; ²Neurosciences Department, Montreal University, 2960, chemin de la Tour, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4; ³Psychology Department, Montreal University, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D'Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7; ⁴Medical Imaging Department, Sainte-Justine Hospital, Montreal University, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T1C5. ⁵Polytechnique Montreal, 2500 Chemin de Polytechnique, Montréal, QC, Canada, H3T 1J4.

This supplementary material provides additional information of our methodology.

Supplementary Figure S1.

Supplementary Tables S1.



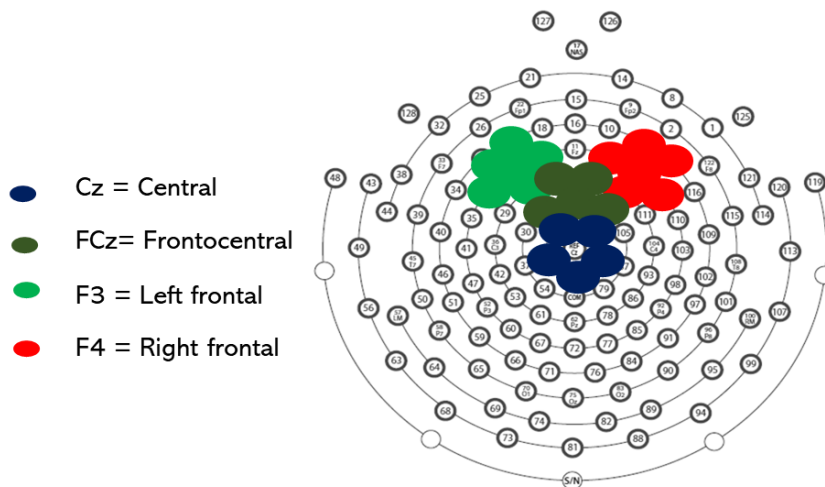
Supplementary Figure S1. Regions of interest (ROIs) on the Geodesics 128 electrode net: Central, frontocentral, left frontal and right frontal, left temporal, right temporal, parietal and occipital.

Supplementary Table S1. Age distribution by group.

		Age (months)									Total
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Group	Macro	4	2	3	6	3	1	1	3	1	24
	Témoin	7	11	8	11	6	3	3	0	1	50
Total		11	13	11	17	9	4	4	3	2	74

Supplementary Material. Article III.

Impact of brain overgrowth on sensorial learning processing during the first year of life



Supplementary Figure S1. Regions of interest (ROIs) on the Geodesics 128 electrode net: Central, frontocentral, left frontal and right frontal.

Supplementary Table S1. Age distribution by group.

Group	Age range (months)			Total
	3-5	6-8	9-11	
Macrocephalic	13	16	6	35
Normocephalic	41	32	8	81
Total	54	48	14	116

Supplementary Table S2. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for spectral power (db) by group, TFW and ROI per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.

3-5Hz(100-300ms) TFW					
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	Macrocephalic	0.087(0.38)	-0.35(0.43)	-0.169(0.41)	0.269(0.35)
	Control	0.040(0.56)	-0.26(0.44)	-0.133(0.52)	0.150(0.50)
Frontocentral	Macrocephalic	0.145(0.38)	-0.294(0.50)	-0.120(0.43)	0.109(0.38)
	Control	0.054(0.49)	-0.300(0.53)	-0.169(0.53)	0.203(0.53)
Left frontal	Macrocephalic	0.118(0.51)	-0.317(0.55)	-0.208(0.45)	0.212(0.45)
	Control	0.066(0.51)	-0.401(0.57)	-0.211(0.53)	0.326(0.48)
Right frontal	Macrocephalic	0.127(0.40)	-0.316(0.57)	-0.169(0.57)	0.154(0.57)
	Control	-0.013(0.50)	-0.277(0.50)	-0.074(0.52)	0.159(0.55)

5-10Hz(100-300ms) TFW					
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	Macrocephalic	0.023(0.45)	-0.164(0.43)	-0.085(0.40)	0.063(0.43)
	Control	-0.40(0.46)	-0.124(0.46)	-0.115(0.42)	0.094(0.49)
Frontocentral	Macrocephalic	0.099(0.41)	-0.132(0.48)	-0.132(0.46)	0.005(0.41)
	Control	0.019(0.43)	-0.157(0.48)	-0.135(0.39)	0.090(0.43)
Left frontal	Macrocephalic	0.024(0.45)	-0.147(0.38)	-0.153(0.40)	0.120(0.38)
	Control	0.052(0.42)	-0.195(0.43)	-0.104(0.41)	0.075(0.42)
Right frontal	Macrocephalic	0.096(0.37)	-0.105(0.43)	-0.191(0.39)	0.038(0.48)
	Control	0.049(0.48)	-0.173(0.49)	-0.123(0.42)	0.057(0.46)

10-20Hz(100-200ms) TFW					
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	Macrocephalic	0.086(0.44)	-0.060(0.40)	-0.081(0.34)	-0.110(0.32)
	Control	0.124(0.39)	-0.074(0.37)	-0.146(0.32)	-0.065(0.36)
Frontocentral	Macrocephalic	0.124(0.35)	0.002(0.40)	-0.121(0.36)	-0.167(0.35)
	Control	0.150(.042)	-0.092(0.40)	-0.183(0.34)	-0.056(0.37)
Left frontal	Macrocephalic	0.063(0.40)	-0.072(0.33)	-0.087(0.29)	-0.62(0.35)
	Control	0.082(0.33)	-0.070(0.36)	-0.112(0.34)	-0.053(0.35)
Right frontal	Macrocephalic	0.174(0.41)	-0.078(0.42)	-0.147(0.32)	-0.112(0.39)
	Control	0.171(0.37)	-0.103(0.38)	-0.156(0.37)	-0.086(0.37)

Supplementary Table S3. Best model fit statistics by time-frequency window.

Spectral power (dB). LMM (2 groups x 4 presentations x 4 ROI).

		Fixed effects, quadratic slope, GAC score and brain volume as predictors		Effect	df	F	p value ¹
3-5 Hz	200-500ms	$\chi^2(1,N=116)=97.92, p<0.0001$	Presentation	(1, 547.72)	24.6	$p<0.0002^*$	
			Quadratic slope	(1, 778.39)	143.82	$p<0.0002^*$	
5-10Hz	100-300ms	$\chi^2(1,N=116)=75.33, p<0.0001$	Presentation	(1, 561.73)	5.97	$p=0.015^*$	
			Quadratic slope	(1, 767.14)	47.13	$p<0.0002^*$	
10-20Hz 200ms	100-	$\chi^2(3,N=116)= 53.01, p<0.0001$	Intercept	(1, 737.89)	5.8	$p=0.030^*$	
			Presentation	(1, 629.93)	9.05	$p=0.012^*$	
			Quadratic slope	(1,805.23)	11.82	$p=0.005^*$	
			Groupe(Macrocephalic)*	(2,682.11)	5.4	$p=0.015^*$	
			Quadratic slope*Brain Volume				

1. Holm-Bonferroni method. * $p<.05$

Note: (df) degree of freedom

Supplementary Table S4. Estimates of fixed effects by time-frequency window (TFW).

Spectral power. LMM (2 groups x 4 presentations x 4 ROIs).

TFW	Effect		b (SE)	corrected p value*
3-5Hz	Presentation	Quadratic	-0.798(0.189)	$p < 0.0002^*$
	slope		0.185(0.15)	$p < 0.0002^*$
5-10Hz	Presentation	Quadratic	-0.434(0.17)	$p = 0.009^*$
	slope		0.091(0.013)	$p < 0.0002^*$
10-20Hz	Intercept	Presentation	1.37(0.57)	- $p = 0.032^*$
	Quadratic slope	Group	1.14(0.55)	$p = 0.038^*$
	(Macrocephalic)	*Quadratic slope*	0.24(0.09)	- $p = 0.027^*$
	Brain volume		0.00044(0.00014)	$p = 0.004^*$

1. Holm-Bonferroni method. $*p < .05$

Note: (SE) Standard error.

Supplementary Table S5. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for ITC by group, TFW and ROI per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.

3-5Hz(100-300ms) TFW					
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	Macrocephalic	0.296(0.10)	0.188(0.07)	0.234(0.09)	0.272(0.11)
	Control	0.270(0.13)	0.203(0.08)	0.190(0.07)	0.254(0.09)
Frontocentral	Macrocephalic	0.289(0.12)	0.220(0.08)	0.220(0.08)	0.266(0.10)
	Control	0.280(0.12)	0.204(0.09)	0.195(0.08)	0.248(0.10)
Left frontal	Macrocephalic	0.283(0.10)	0.224(0.07)	0.201(0.08)	0.227(0.09)
	Control	0.267(0.11)	0.206(0.08)	0.197(0.07)	0.235(0.10)
Right frontal	Macrocephalic	0.260(0.12)	0.213(0.07)	0.211(0.08)	0.257(0.10)
	Control	0.266(0.11)	0.214(0.09)	0.197(0.08)	0.247(0.11)

5-10Hz(100-300ms) TFW					
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	Macrocephalic	0.228(0.09)	0.188(0.06)	0.177(0.07)	0.217(0.09)
	Control	0.219(0.09)	0.194(0.07)	0.167(0.07)	0.195(0.08)
Frontocentral	Macrocephalic	0.242(0.09)	0.209(0.07)	0.203(0.08)	0.222(0.11)
	Control	0.237(0.10)	0.204(0.08)	0.199(0.07)	0.215(0.09)
Left frontal	Macrocephalic	0.241(.11)	0.197(0.08)	0.195(0.08)	0.216(0.10)
	Control	0.224(0.09)	0.201(0.08)	0.200(0.09)	0.205(0.08)
Right frontal	Macrocephalic	0.237(0.08)	0.200(0.07)	0.198(0.06)	0.240(0.10)
	Control	0.238(0.10)	0.212(0.09)	0.206(0.07)	0.221(0.09)

10-20Hz(100-200ms) TFW					
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	Macrocephalic	0.248(0.09)	0.157(0.40)	0.163(0.05)	0.173(0.06)
	Control	0.222(0.08)	0.170(0.06)	0.173(0.06)	0.161(0.06)
Frontocentral	Macrocephalic	0.256(0.08)	0.163(0.04)	0.162(0.05)	0.181(0.05)
	Control	0.229(0.09)	0.171(0.06)	0.172(0.05)	0.179(0.06)
Left frontal	Macrocephalic	0.213(0.06)	0.163(0.05)	0.161(0.05)	0.173(0.06)
	Control	0.210(0.08)	0.162(0.06)	0.166(0.06)	0.172(0.06)
Right frontal	Macrocephalic	0.249(0.09)	0.150(0.05)	0.151(0.04)	0.196(0.07)
	Control	0.213(0.07)	0.170(0.06)	0.165(0.06)	0.168(0.05)

Supplementary Table S6. Best model fit statistics by TFW (ITC).

LMM (2 groups x 4 presentations x 4 ROI).

Frequency band	Best fit model.	Effect	F (df)	corrected p value ¹
3-5 Hz 200-500ms	Random intercept and quadratic slope. [$\chi^2(1, N=116) = 112.95, p < 0.0001$]	Intercept	$F(1, 714.99) = 671.66$	$p < 0.0003^*$
		Presentation	$F(1, 606.51) = 131.99$	$p < 0.0003^*$
		Quadratic slope	$F(1, 624.09) = 124.36$	$p < 0.0003^*$
5-10Hz 100-300ms	Random intercept, random slope and quadratic slope. [$\chi^2(1, N=116) = 37.97, p < 0.0001$]	Intercept	$F(1, 684.88) = 511.35$	$p < 0.0003^*$
		Presentation	$F(1, 575.25) = 43.47$	$p < 0.0003^*$
		Quadratic slope	$F(1, 590.51) = 39.03$	$p < 0.0003^*$
10-20Hz 100-200ms	Random intercept and quadratic slope. [$\chi^2(1, N=116) = 114.41, p < 0.0001$]	Intercept	$F(1, 777) = 1059.71$	$p < 0.0006^*$
		Presentation	$F(1, 659.97) = 172.8$	$p < 0.0006^*$
		Quadratic slope	$F(1, 670.84) = 129.02$	$p < 0.0006^*$
		Group	$F(1, 874.51) = 13.5$	$p < 0.0006^*$
		Group*Presentation	$F(1, 786.4) = 14.08$	$p < 0.0006^*$
		Group*Quadratic Slope	$F(1, 801.53) = 13.9$	$p < 0.0006^*$

1. Holm-Bonferroni method. * $p < .05$

Note: (df) degree of freedom

Supplementary Table S7. Estimates of fixed effects by TFW (ITC).

LMM (2 groups x 4 presentations x 4 ROIs). Group effects were observed in the 5-10Hz and 10-20Hz TFWs.

TFW	Effect		Average (SE)	corrected p value*
3-5Hz	Intercept	Presentation	0.038(0.015)	$p < 0.0003^*$
	Quadratic Slope		-0.145(0.012)	$p = 0.0003^*$
			0.028(0.002)	$p < 0.0003^*$
5-10Hz	Intercept	Presentation	0.28(0.013)	$p < 0.0003^*$
	Quadratic slope		-0.074(0.010)	$p < 0.0003^*$
			0.013(0.002)	$p < 0.0003^*$
10-20Hz	Intercept		0.29(0.011)	$p < 0.0006^*$
	Presentation slope	Quadratic	- 0.08(0.1)	$p < 0.0006^*$
		Group=	0.01(0.002)	$p < 0.0006^*$
	Macrocephaly		0.07(0.02)	$p < 0.0006^*$
	Group=Macrocephaly*Presentation		-0.06(0.02)	$p < 0.0006^*$
Group= Macrocephaly* Quadratic slope		0.012(0.003)	$p < 0.0006^*$	

1. Holm-Bonferroni method. * $p < .05$

Note: (SE) Standard error.

Supplementary Table S8. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for amplitude (μV) by group, peak-to-peak measure and ROI per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.

P150/N250					
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	Macrocephalic	-2.93(2.51)	-1.69(1.09)	-2.58(1.44)	-3.53(1.94)
	Normocephalic	-4.14(2.49)	-2.89(1.88)	-3.85(2.91)	-4.27(3.03)
Frontocentral	Macrocephalic	-3.22(2.20)	-2.19(1.56)	-2.91(1.54)	-3.01(1.94)
	Normocephalic	-3.63(3.13)	-3.00(2.30)	-3.82(2.67)	-3.49(2.40)
Left frontal	Macrocephalic	-3.90(2.52)	-2.95(2.13)	-4.13(2.48)	-3.80(1.96)
	Normocephalic	-3.84(2.97)	-3.97(2.88)	-4.66(3.50)	-3.89(2.72)
Right frontal	Macrocephalic	-3.96(1.98)	-3.20(2.04)	-3.67(1.76)	-4.57(2.22)
	Normocephalic	-4.16(2.03)	-4.27(2.59)	-4.85(2.87)	-4.69(2.63)
N250/P350					
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	Macrocephalic	3.06(1.80)	4.20(2.41)	3.00(1.33)	4.83(2.68)
	Normocephalic	3.78(3.03)	4.73(3.32)	3.34(2.48)	5.02(2.90)
Frontocentral	Macrocephalic	3.57(2.25)	4.27(2.44)	3.74(1.93)	5.90(3.15)
	Normocephalic	4.53(2.60)	5.03(2.67)	3.96(1.88)	7.17(3.78)
Left frontal	Macrocephalic	5.09(2.74)	5.17(3.07)	4.44(2.31)	6.52(2.97)
	Normocephalic	5.72(2.85)	5.45(2.67)	5.02(2.58)	7.75(3.33)
Right frontal	Macrocephalic	4.33(2.28)	4.94(2.49)	4.55(2.01)	7.25(3.33)
	Normocephalic	5.22(2.96)	5.48(3.20)	4.68(2.96)	7.63(4.02)
P350/N450					
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/
Central	Macrocephalic	-9.82(4.22)	-3.58(2.11)	-5.29(2.74)	-6.69(3.40)
	Normocephalic	-9.33(5.26)	-4.45(2.09)	-5.21(2.75)	-7.01(3.56)
Frontocentral	Macrocephalic	-10.36(5.47)	-4.71(2.48)	-5.65(2.88)	-7.00(3.68)
	Normocephalic	-9.54(5.86)	-4.87(2.95)	-5.27(3.34)	-7.41(4.53)
Left frontal	Macrocephalic	-10.30(5.29)	-6.46(2.71)	-6.42(2.47)	-8.31(4.23)
	Normocephalic	-10.33(5.48)	-5.95(3.05)	-6.22(3.40)	-9.08(4.76)
Right frontal	Macrocephalic	-11.03(5.22)	-6.31(2.50)	-6.66(2.69)	-8.38(4.03)
	Normocephalic	-10.59(5.78)	-6.12(3.15)	-5.90(2.63)	-8.57(4.40)

Supplementary Table S9. Best model fit statistics by peak-to-peak measure (μV).

LMM(2Groups x 4 presentations x 4 ROI).

Peak-to-peak amplitude	Best fit model	Effect	F (df)	corrected p value ¹
P150/N250	Random intercept, random slope, quadratic slope, and age, volume and GAC score as predictors [$\chi^2(7, N=116) = 334.78, p < 0.0001$]	Quadratic slope	$F(1, 543.45) = 6.34$	$p = 0.012^*$
N250/P350	Random intercept, random slope, quadratic slope, and volume and GAC score as predictors [$\chi^2(5, N=116) = 355.49, p < 0.0001$]	Intercept Quadratic slope ROI Group*Presentation* Volume	$F(1, 287.38) = 5.25$ $F(1, 557.92) = 63.37$ $F(3, 885.44) = 4.5$ $F(1, 372.05) = 4.3$	$F p = 0.046^*$ $F p < 0.0004^*$ $F(1, p = 0.012^*$ $p = 0.046^*$
P350/N450	Random intercept, random slope, quadratic slope, and age, volume and GAC score as predictors [$\chi^2(7, N=116) = 423.02, p < 0.0001$]	Intercept Quadratic slope Age GAC score	$F(1, 248.89) = 28.47$ $F(1, 527.62) = 329.06$ $F(1, 244.63) = 6.87$ $F(1, 244.94) = 14.53$	$p < 0.0004^*$ $p < 0.0004^*$ $F p = 0.009^*$ $p < 0.0004^*$

1. Holm-Bonferroni method. * $p < .05$

Supplementary Table S10. Estimates of fixed effects by peak-to-peak measure (μV).

LMM (2 groups x 4 presentations x 4 ROI). Coefficients for P150/N250 and P350/N450 are interpreted inversely because of the negative sign.

Peak-to-peak measure	Effet		<i>b</i> (SE <i>b</i>)	corrected <i>p</i> value*
P150/N250	Quadratic	slope	-0.140(0.05)	$p=0.024^*$
	Presentation*age		-0.62(0.038)	$p=0.038^*$
N250/P350	Intercept	Quadratic	6.2(2.6)	$p=0.020^*$
	slope	ROI= left frontal	0.53(0.07)	$p<0.0004^*$
	Group=Macrocephalic*Presentation*GAC		1.16(0.35)	$p=0.003^*$
			0.18(.09)	$p=0.043^*$
P350/N450	Intercept	Presentation	-22.43(4.24)	$p<0.0005^*$
	Quadratic slope		15.58(6.5)	$p=0.018^*$
				-1.67(0.09))

1. Holm-Bonferroni method. $*p<.05$

Note: (SE) Standard error.

Supplementary Table S11. Descriptive statistics (mean and standard deviation) for latency (ms) by group, component and ROI per stimulus of the standard sequence /a//a//a//i/.

	Group	/a/	/a/	/a/	/i/	
P150	Central	Macrocephalic	133.67(37.91)	150.17(46.12)	153.85(49.97)	116.16(41.80)
		Normocephalic	128.98(48.46)	147.46(43.50)	130.62(49.92)	123.40(54.21)
	Frontocentral	Macrocephalic	147.27(36.88)	159.53(47.01)	147.94(44.13)	124.96(43.47)
		Normocephalic	143.12(45.76)	144.11(46.36)	138.58(52.20)	131.57(44.03)
	Left frontal	Macrocephalic	140.66(36.92)	154.18(40.90)	148.21(38.17)	132.32(41.58)
		Normocephalic	148.70(40.95)	156.15(49.72)	158.86(49.97)	144.03(50.65)
Right frontal	Macrocephalic	146.28(37.30)	156.19(35.81)	145.79(43.69)	126.53(40.98)	
	Normocephalic	146.68(41.69)	150.76(46.82)	154.84(49.74)	135.98(43.05)	
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/	
N250	Central	Macrocephalic	201.57(58.59)	191.83(52.44)	218.59(53.22)	199.84(49.05)
		Normocephalic	203.05(62.26)	215.19(51.53)	215.89(60.84)	198.29(54.85)
	Frontocentral	Macrocephalic	210.06(56.98)	212.21(56.66)	223.37(42.87)	197.23(34.19)
		Normocephalic	215.71(63.85)	208.26(52.98)	222.94(57.31)	197.60(45.66)
	Left frontal	Macrocephalic	190.64(51.58)	199.20(50.00)	223.43(50.13)	194.13(38.32)
		Normocephalic	206.57(56.12)	217.31(53.09)	233.47(45.13)	204.28(44.13)
Right frontal	Macrocephalic	207.68(51.60)	207.78(48.82)	217.89(42.20)	193.71(30.05)	
	Normocephalic	210.85(51.82)	220.22(50.66)	231.36(44.06)	200.71(37.17)	
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/	
P350	Central	Macrocephalic	267.07(63.36)	304.95(50.70)	308.45(64.24)	306.91(58.66)
		Normocephalic	283.84(81.37)	323.16(67.16)	311.16(77.26)	300.95(65.87)
	Frontocentral	Macrocephalic	287.01(57.49)	314.99(58.65)	313.90(62.54)	308.98(51.99)
		Normocephalic	294.63(62.29)	317.19(61.75)	317.58(69.07)	310.66(54.30)
	Left frontal	Macrocephalic	278.08(52.14)	301.88(61.59)	314.09(40.02)	303.82(48.13)
		Normocephalic	295.03(61.73)	317.54(60.64)	322.79(58.41)	316.92(57.87)
Right frontal	Macrocephalic	278.56(60.04)	303.39(70.57)	303.51(43.01)	303.95(50.74)	
	Normocephalic	293.31(58.21)	322.63(58.45)	331.15(63.27)	312.04(52.23)	
	Group	/a/	/a/	/a/	/i/	
N450	Central	Macrocephalic	474.08(59.98)	422.38(70.97)	450.71(62.53)	458.45(66.90)
		Normocephalic	474.34(59.14)	438.19(79.58)	457.15(75.75)	452.90(68.71)
	Frontocentral	Macrocephalic	479.02(51.04)	438.27(65.30)	452.74(66.81)	469.09(66.20)
		Normocephalic	479.25(66.11)	446.18(80.21)	462.40(83.90)	458.42(69.53)
	Left frontal	Macrocephalic	459.25(61.76)	446.98(68.09)	448.49(50.12)	472.43(71.67)
		Normocephalic	478.23(65.93)	447.28(71.74)	463.47(70.62)	476.33(73.81)
Right frontal	Macrocephalic	477.51(60.15)	448.60(60.52)	469.46(64.24)	476.15(74.27)	
	Normocephalic	472.66(68.69)	450.04(71.25)	463.48(73.85)	465.09(72.19)	

Supplementary Table S12. Best model fit statistics by component (latency, ms).

LMM(2Groups x 4 presentations x 4 ROI).

Component	Best fit model	Effect	F (df)	corrected p value ¹
P150	Random intercept, random slope, quadratic slope, and age, volume and GAC score as predictors [$\chi^2(5, N=116) = 822.04, p<0.0001$]	Presentation slope	Quadratic $F(1, 542.16) = 13.8$ $F(1, 583.8) = 34.91$	$p<0.0002^*$ $p<0.0002^*$
N250	Random intercept, quadratic slope, and age, volume and GAC score as predictors [$\chi^2(6, N=116) = 853.27, p<0.0001$]	Quadratic slope	$F(1, 647.28) = 24.57$	$p<0.0001^*$
P350	Random intercept, random slope, quadratic slope, and age, volume and GAC score as predictors [$\chi^2(5, N=116) = 853.27, p<0.0001$]	Intercept Quadratic slope	Presentation $F(1, 457.76) = 4.99$ $F(1, 522.92) = 10.53$ $F(1, 577.31) = 24.05$	$p=0.026^*$ $p=0.002^*$ $p<0.0003^*$
N450	Random intercept, random slope, quadratic slope, and age, volume and GAC score as predictors [$\chi^2(5, N=116) = 881.22, p<0.0001$]	Intercept slope Group*Presentation*GAC Group*Presentation*Volume*GAC	Quadratic $F(1, 525.33) = 66.27$ $F(1, 586.58) = 24.88$ $F(1, 169.45) = 4.63$ $F(2, 169.42) = 4.13$	$p<0.0004^*$ $p<0.0004^*$ $p=0.036^*$ $p=0.036^*$

1. Holm-Bonferroni method. $*p<.05$

Note: (df) degree of freedom

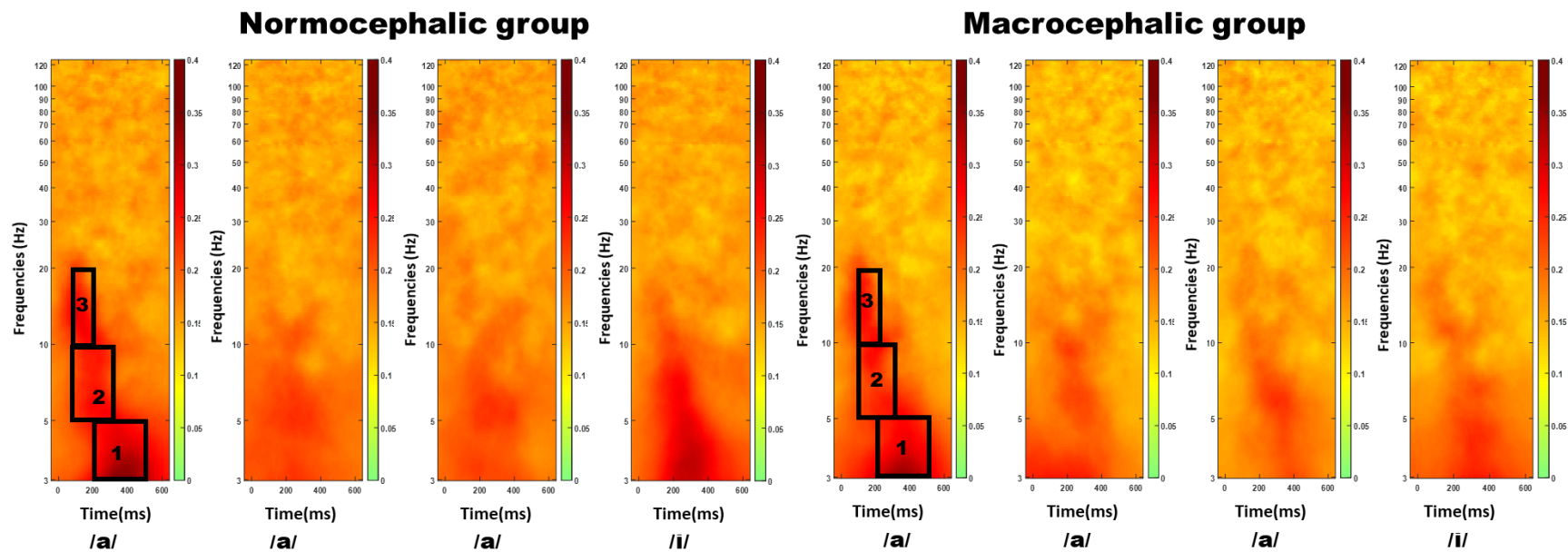
Supplementary Table S13. Estimates of fixed effects by component (latency, ms).

LMM (2 groups x 4 presentations x 4 ROIs).

Component	Effet		<i>b</i> (SE<i>b</i>)	corrected <i>p</i> value*
P150	Presentation	Quadratic	102.66(24.7)	$p < 0.0003^*$
	slope		-5.30(1.3)	$p < 0.0003^*$
N450	Intercept	Presentation	543.6(65.9)	$p < 0.0007^*$
	Quadratic	slope	- 218.7(80.1)	$p = 0.035^*$
	ROI=Frontocentral*Presentation*	Age	9.47(1.9)	$p < 0.0007^*$
	Group= Normocephalic*Presentation*Volume		4.55(1.97)	$p = 0.044^*$
	Group=Normocephalic*Presentation*Volume*GAC		0.263(.11)	$p = 0.044^*$
			-0.0026(.001)	$p = 0.044^*$

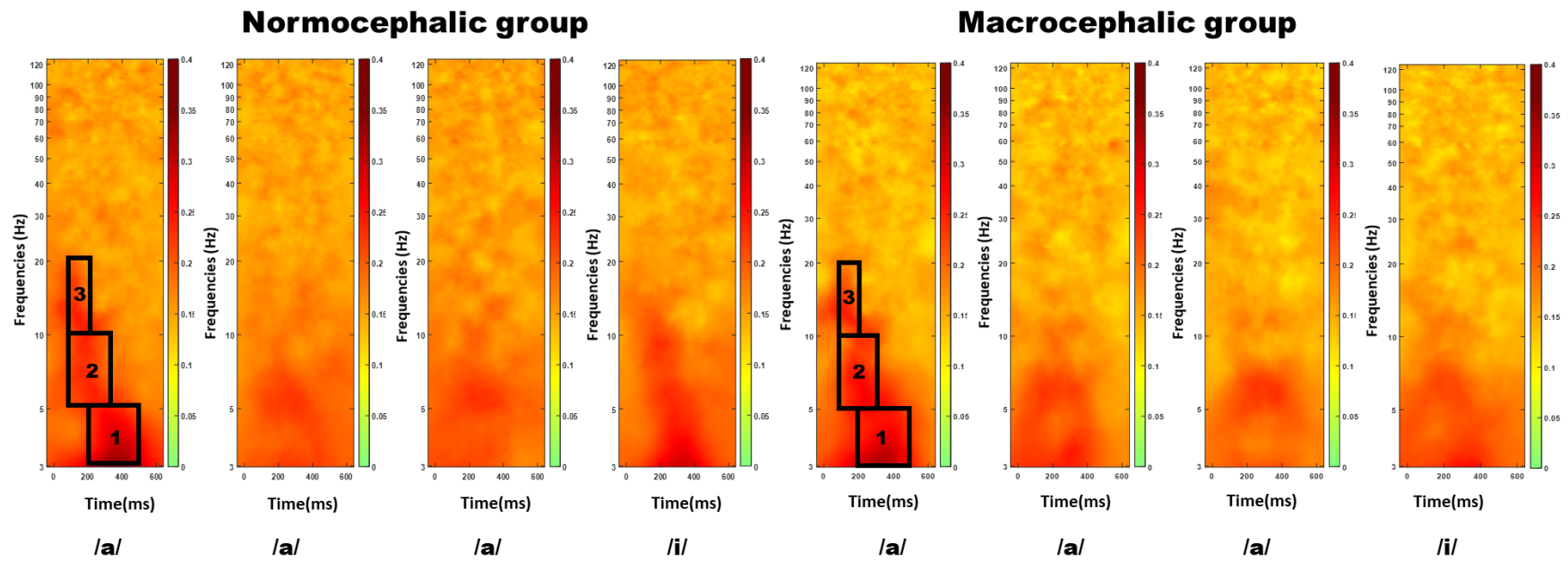
1. Holm-Bonferroni method. * $p < .05$

Note: (SE) Standard error.



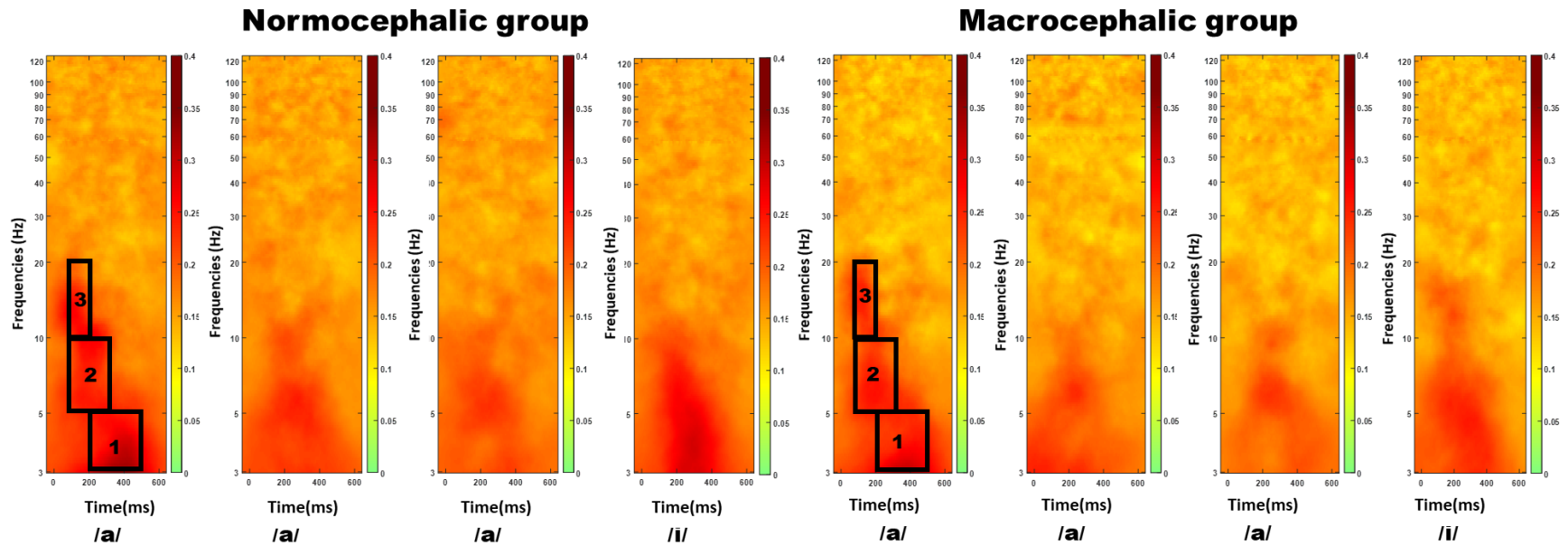
Supplementary Figure S2. Frontocentral region: Average inter-trial phase coherence across the standard sequence /a/a/a/i/ by group.

The x-axis represents time, while the y-axis displays frequency. Black squares are showing the selected time-frequency windows: 1) 3-5Hz(200-500ms); 2) 5-10Hz (100-300ms and 3)10-20Hz(100-200ms).



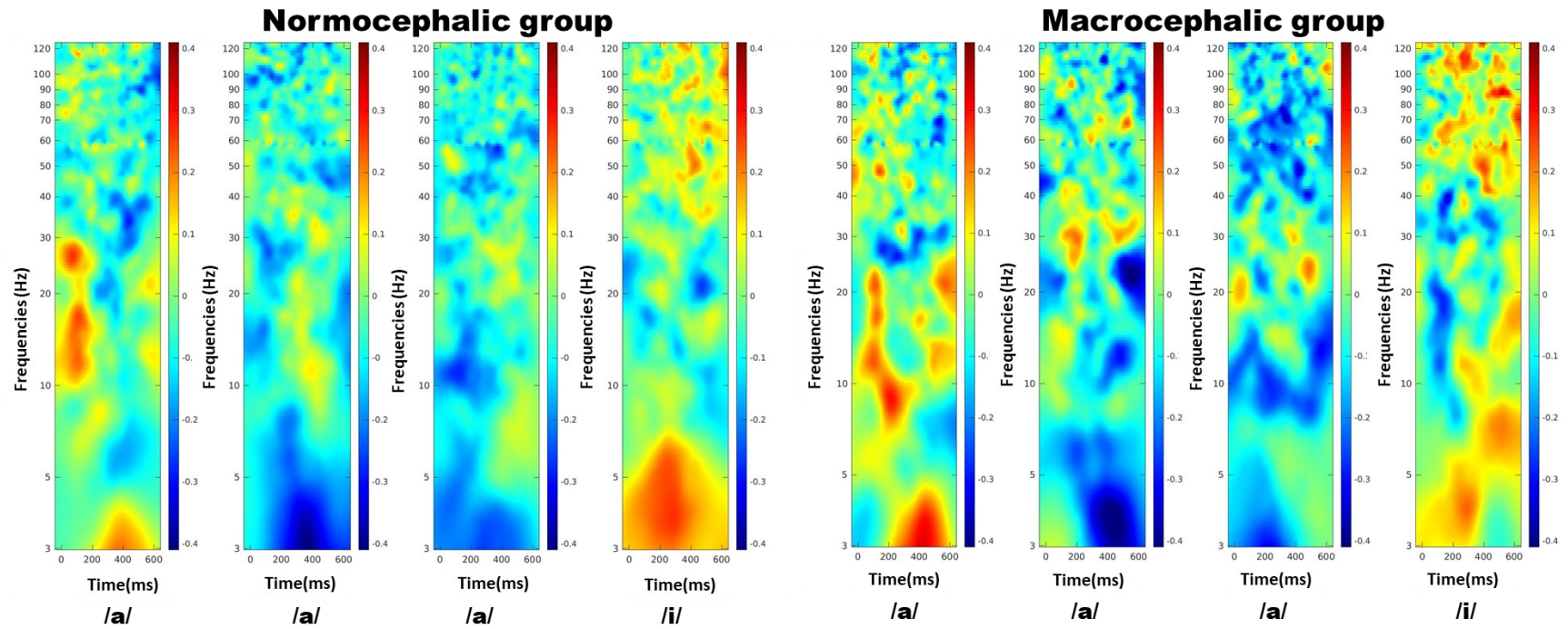
Supplementary Figure S3. Left frontal region: Average inter-trial phase coherence across the standard sequence /a/a/a/i/ by group.

The x-axis represents time, while the y-axis displays frequency. Black squares are showing the selected time-frequency windows: 1) 3-5 Hz(200-500ms); 2) 5-10Hz (100-300ms) and 3)10-20Hz(100-200ms).



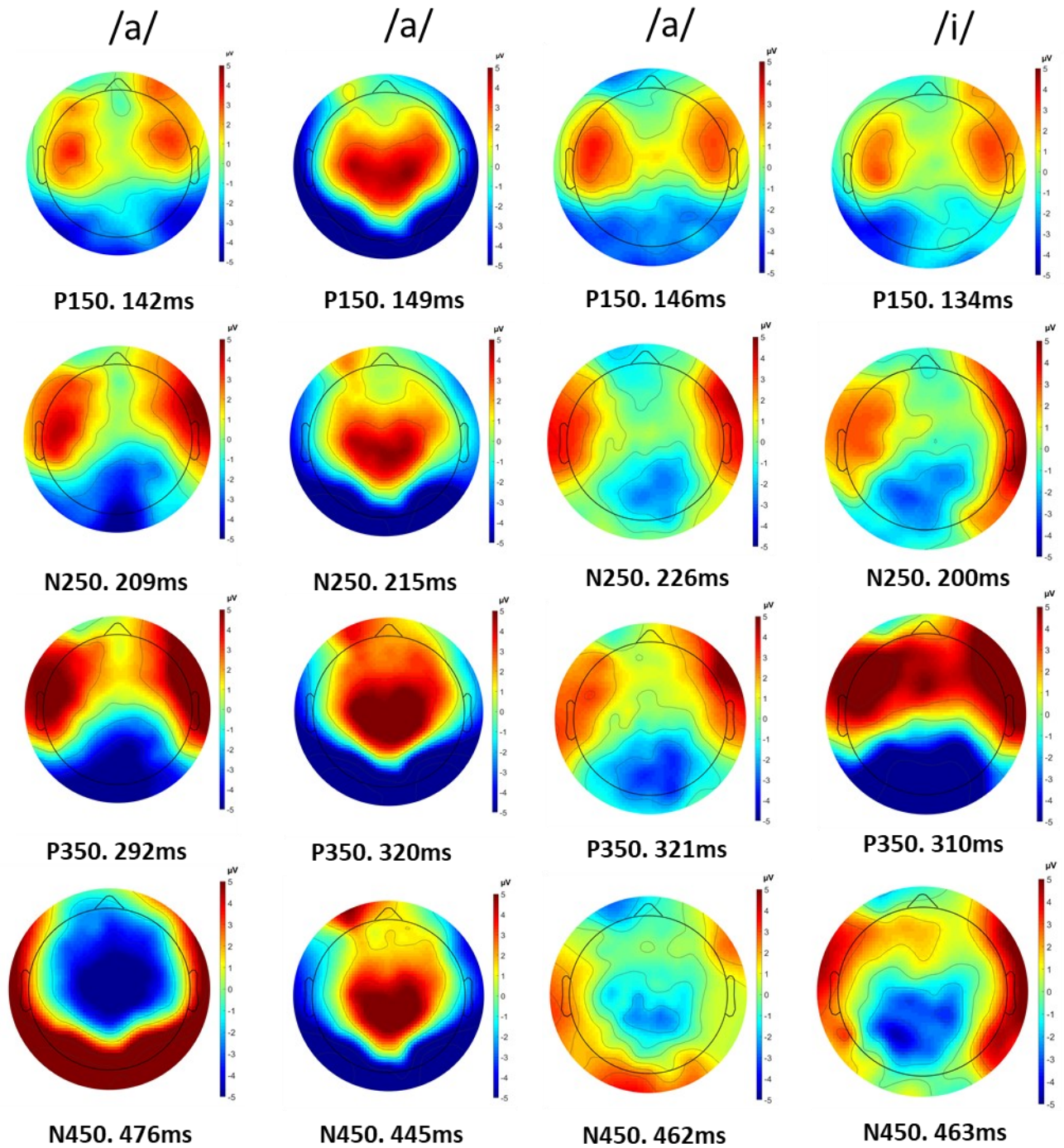
Supplementary Figure S4. Right frontal region: Average inter-trial phase coherence across the standard sequence /a/a/a/i/ by group.

The x-axis represents time, while the y-axis displays frequency. Black squares are showing the selected time-frequency windows: 1) 3-5Hz(200-500ms); 2) 5-10Hz (100-300ms) and 3)10-20Hz(100-200ms).



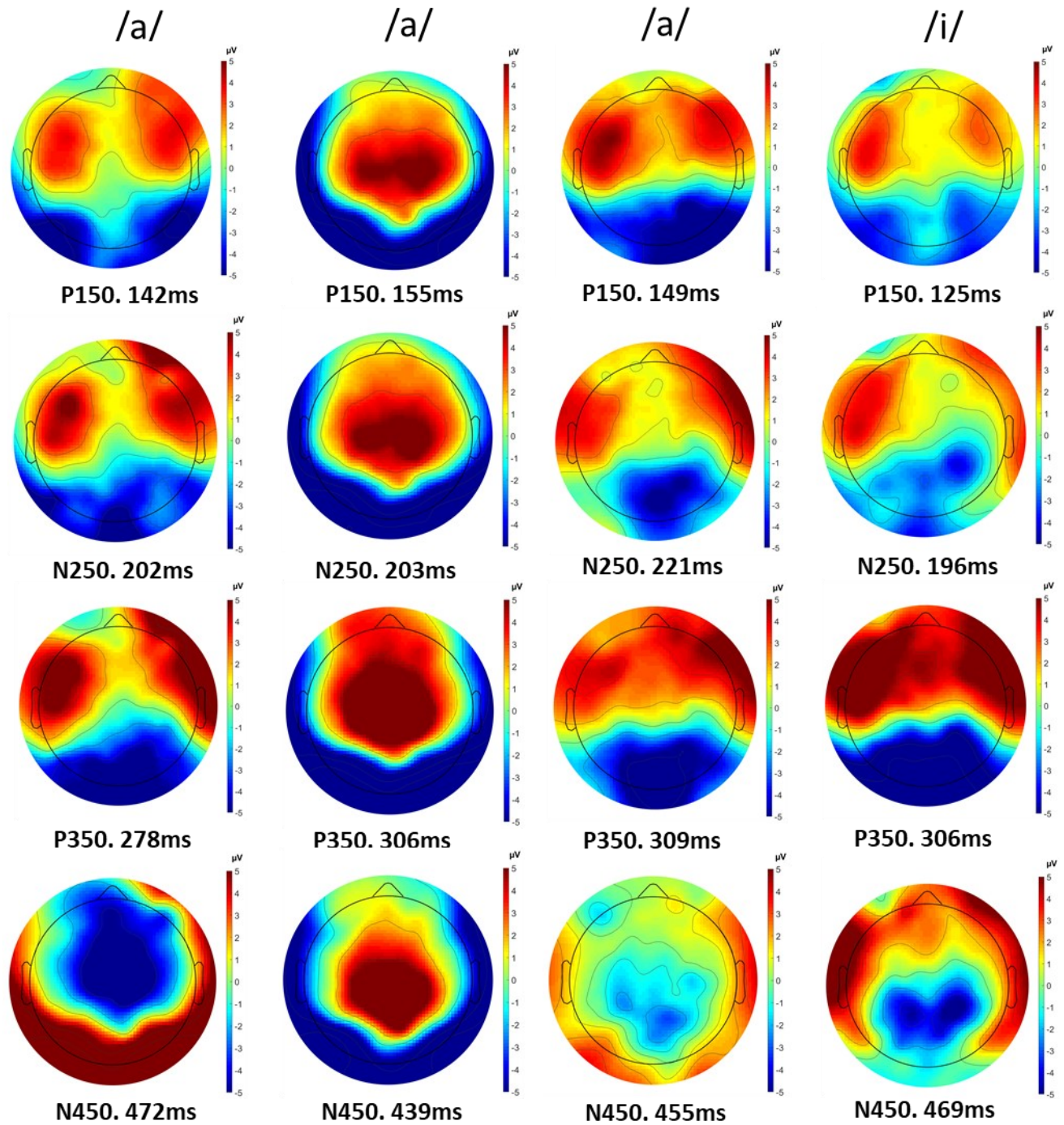
Supplementary Figure S5. Frontocentral region: changes in spectral power across the standard sequence by group.

The x-axis represents time, while the y-axis displays frequency. The side bar shows a color representation in decibels (db).



Supplementary Figure S6. Normocephalic group.

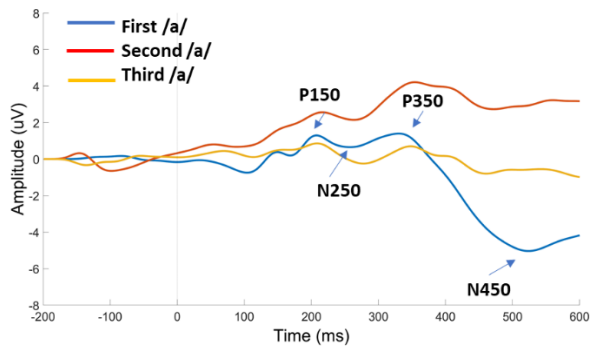
Topographic maps by component (rows) for each stimulus of the standard sequence (columns). Each topographic map corresponds to the mean values at the average latency for P150, N250, P350 and N450 components per stimulus.



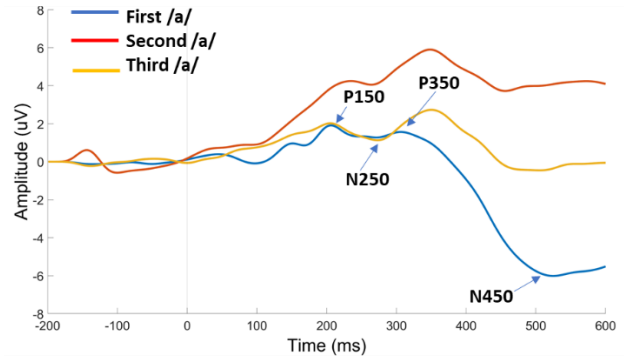
Supplementary Figure S7. Macrocephalic group.

Topographic maps by component (rows) for each stimulus of the standard sequence (columns). Each topographic map corresponds to the mean values at the average latency for P150, N250, P350 and N450 components per stimulus.

Frontocentral region



Normocephalic group

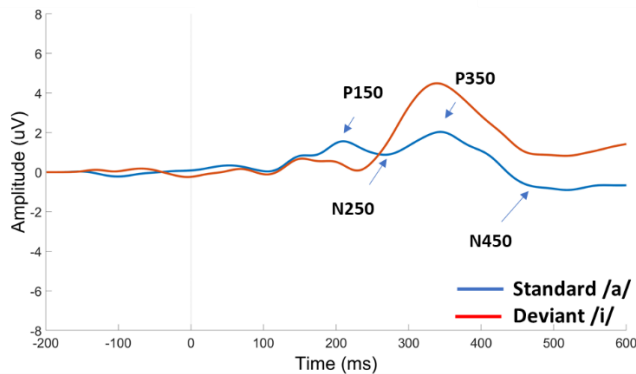


Macrocephalic group

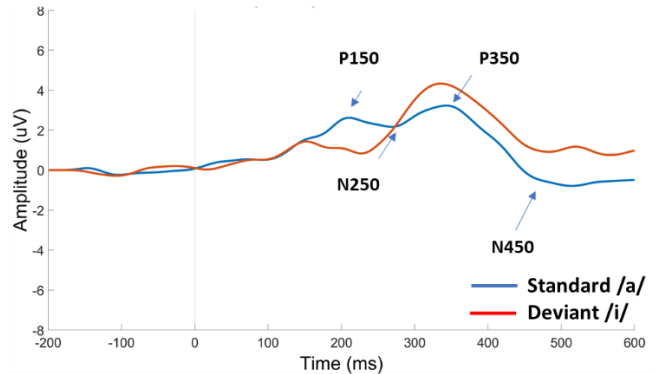
Supplementary Figure S8. Grand Average ERPs waveforms in the frontocentral region by group for the first, second and third /a/ presentation.

A low-pass filter at 20Hz was used only for illustration. The x-axis represents time, while the y-axis displays amplitude (μV). The baseline is set to -200-0ms relative to stimulus onset for all waveforms. P150, N250, P350 and N450 peaks for the first /a/ presentation are indicated. In our total sample, a repetition suppression effect was only observed as a decrease in P350/N450 peak-to-peak amplitude and as a decrease in N450 latency. No difference between groups was found in these effects.

Frontocentral region



Normocephalic group



Macrocephalic group

Supplementary Figure S9. Average of the three /a/ presentations (standard) vs local deviant /i/.

P150, N250, P350 and N450 peaks for the standard waveform are indicated. A low-pass filter at 20Hz was used only for illustration. In our total sample a significant change detection response was observed in terms of P150/N250, N250/P350 and P350/N450 peak-to-peak amplitudes.

$$M(t, f) = W * S = \int_t W(t - a/b, f) S(t). dt$$

Supplementary Equation S1. Specific wavelet convolution expression.

This convolution provided TF power maps for each stimulus repetition, S is the EEG signal as a function of time, W is the complex Morlet's wavelet, and a and b are the translation and dilatation parameters. Lastly, $M(t, f)$ is a matrix of complex values given for time (t) and frequency (f) (Tallon-Baudry et Bertrand, 1999).

$$P(t, f) = 10 \log_{10}(|M(t, f)|^2)$$

Supplementary Equation S2. Morlet's wavelet transformation.

ERSP were computed for each trial, and then averaged across trials, using the amplitude and phase given by Morlet's wavelet transformation where $|M(t, f)|/2$ is the squared absolute value for every complex vector of a TF map, the logarithmic transformation converts values in decibels and thus $P(t, f)$ denotes TF power in terms of decibels.